

Magnetresonanztomographie der weiblichen Brust:

Wertigkeit von Befunden in der T2-Wichtung

-

Retrospektive Studie mit histopathologischer Korrelation

- Dissertation -

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Anke Simon

geboren am 30. August 1977 in Jena

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Meinen Eltern

Verzeichnis der Abkürzungen

ADH	Atypische Duktale Hyperplasie
BRCA	Breast cancer susceptibility gen
bzw.	beziehungsweise
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
2D/FFE	Zwei-dimensionales Fast-Field-Gradienten-Echo
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G	Histopathologisches Grading
Gd-DTPA	Gadolinium-Dimäthylentriaminopentaessigsäure
HRT	Hormonersatztherapie
IDIR	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MR	Magnetresonanz
PDGF	Palet-Derived Growth Factor
pM	Vorhandensein von Fernmetastasen
pN	Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
pT	Ausdehnung des Primärtumors
pTNM	Postoperative histopathologische Klassifikation von malignen Tumoren
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit
ROI	Region of interest
SE	Spinecho
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T1-w/T2-w	T1- bzw. T2-gewichtet
T2	Transversale Relaxationszeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionenzeit
TSE	Turbo-Spin-Echo-Sequenz
unilat.	unilateral
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	v
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
3 Fragestellung	9
4 Patienten und Methoden	10
4.1 Patienten	10
4.2 Histologische Befunde	12
4.3 MR-Untersuchung	14
4.3.1 Untersuchungsablauf	14
4.3.2 MR-Tomograph	15
4.3.3 Meßprotokoll	15
4.3.4 Bildverarbeitung und Bildauswertung	16
4.3.5 Retrospektive Evaluierung	18
4.4 Statistische Auswertung	21
5 Ergebnisse	22
5.1 Patientendaten	22
5.2 Kontrastmittelkinetik in der T1-Wichtung	24
5.3 Signalintensität in der T2-Wichtung	26
5.3.1 Signalmuster: peripher hypointens, zentral hyperintens	28
5.4 Zusatzbefunde im T2-gewichteten Bild	31
5.4.1 Tumorausläufer: Root-sign und Hook-sign	31
5.4.2 Ödem	39
5.5 Vergleich diagnostischer Wertigkeiten: T1- vs. T2-Wichtung	46
5.6 Falsch negative Befunde - Ausprägung der T2-Merkmale	49
5.7 Falsch positive Befunde - Ausprägung der T2-Merkmale	51
5.8 Vergleich besonderer Entitäten	52

5.8.1	Myxoides Fibroadenom vs. muzinöses Karzinom	52
5.8.2	Mastitis vs. inflammatorisches Karzinom	54
5.9	MR-morphologische Auffälligkeiten bei sezernierender Mamille	57
6	Diskussion	58
6.1	Rolle der MR-Mammographie im Allgemeinen und Stellenwert der T2-Wichtung im Speziellen	58
6.2	Etablierte Kriterien der Kontrastmittelkinetik	59
6.3	Signalintensität in der T2-gewichteten Aufnahme	60
6.3.1	Räumliches Signalintensitätsmuster in der T2-Wichtung	63
6.4	Kinetik (T1-w) vs. Signalintensität (T2-w)	66
6.5	Zusätzliche Karzinomkriterien - Root-sign und Hook-sign	67
6.5.1	Korrelation Grading und Tumorausläufer	69
6.5.2	Korrelation Lymphknotenstatus und Tumorausläufer	70
6.6	Ödem	71
6.6.1	Korrelation Grading und Ödem	73
6.6.2	Korrelation Tumorgröße und Ödem	74
6.6.3	Ödemausbildung unter Hormonersatztherapie	75
6.7	Wert der T2-Wichtung für die Diagnostik maligner Befunde	75
6.8	Wert der T2-Wichtung für die Diagnostik benigner Befunde	77
6.9	Besonderheiten T2-gewichteter Aufnahmen	79
6.9.1	Differentialdiagnose: myxoides Fibroadenom - muzinöses Karzinom	79
6.9.2	Differentialdiagnose: Mastitis - inflammatorisches Karzinom	83
6.10	Charakteristika der sezernierenden Mamille in der T2-Wichtung	85
6.11	Methodische Limitationen dieser Arbeit	87
6.12	Schlußfolgerung	89
	Literaturverzeichnis	91
	Anhang	101

Tabellenverzeichnis

4.1	Histologische Einteilung maligner Befunde	13
4.2	Histologische Einteilung benigner Befunde	14
4.3	Untersuchungsprotokoll der dynamischen MR-Mammographie	16
4.4	Kriterien zur schematischen Beschreibung der Herdbefunde	20
5.1	Maligne Befunde	23
5.2	Benigne Befunde	24
5.3	Kontrastmittelkinetik in der T1-Wichtung	25
5.4	Statistische Auswertung: Kontrastmittelkinetik	26
5.5	Signalverhalten maligner Befunde in der T2-gewichteten Aufnahme	27
5.6	Signalverhalten benigner Befunde in der T2-gewichteten Aufnahme	28
5.7	Grading und Signalmuster	29
5.8	Statistische Auswertung: Grading und Signalmuster	30
5.9	Karzinomgröße und Signalmuster	31
5.10	Statistische Auswertung: Karzinomgröße und Signalmuster	31
5.11	Root-sign und Hook-sign bei malignen Befunden	33
5.12	Root-sign und Hook-sign bei benignen Befunden	34
5.13	Grading und Root- bzw. Hook-sign	35
5.14	Statistische Auswertung: Grading und Root- bzw. Hook-sign	36
5.15	Lymphknotenstatus (pN) und Root- bzw. Hook-sign	37
5.16	Statistische Auswertung: Lymphknotenstatus und Root- bzw. Hook-sign	37
5.17	Ödemausprägung bei malignen Befunden	40
5.18	Ödemausprägung bei benignen Befunden	41
5.19	Differenzierungsgrad und Ödem	42
5.20	Statistische Auswertung: Grading und Ödem	43
5.21	Tumorgröße und Ödem	44
5.22	Statistische Auswertung: Tumorgröße und Ödem	44
5.23	Hormonersatztherapie und Ödemausprägung	46
5.24	Spezifität und Sensitivität ausgewählter Tumorkriterien	47
5.25	Malignomkriterien bei Karzinomen und ADH	47
5.26	Statistische Auswertung: Malignomkriterien bei Karzinomen und ADH	48
5.27	Falsch negative Befunde	49
5.28	Kriterien bei falsch negativen Befunden	50

5.29	Statistische Auswertung: Kriterien bei falsch negativen Befunden	50
5.30	Falsch positive Befunde	51
5.31	Kriterien bei falsch positiven Befunden	51
5.32	Statistische Auswertung: Kriterien bei falsch positiven Befunden	52
5.33	Myxoides Fibroadenom vs. muzinöses Karzinom	53
5.34	Mastitis vs. inflammatorisches Karzinom	55
5.35	Merkmale der sezernierenden Mamille im T2-Scan	57

Abbildungsverzeichnis

4.1	Einteilung des Patientengutes	11
4.2	Typische Anreicherungsverhalten verschiedener Gewebe	18
4.3	Schematische Darstellung ausgewählter Karzinomkriterien	19
5.1	Root-sign	38
5.2	Hook-sign	38
5.3	Perifokales Ödem	45
5.4	Präpektoriales Ödem	45
5.5	Mastitis	56
5.6	Inflammatorisches Karzinom	56

1 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Stellenwert der T2-gewichteten Aufnahmetechnik in der Diagnostik krankhafter Veränderungen der weiblichen Brust zu prüfen. Im Vordergrund stand die Frage, inwieweit die T2-Wichtung neben den etablierten kinetischen Kriterien der T1-gewichteten Aufnahme (Wash-out- und Plateau-Effekt) zur Dignitätsbeurteilung beiträgt. Dabei wurden das Signalintensitätsverhalten und morphologische Zusatzkriterien im T2-gewichteten Bild auf ihre diagnostische Aussagekraft untersucht.

Die kontrastmittelverstärkte MR-Mammographie erfolgte an einem 1,5 Tesla-MR-Tomographen. Nach einer T1-gewichteten Übersichtssequenz und einer nativen Messung wurde die dynamische Kontrastmittelstudie durchgeführt. Den Abschluß der Untersuchung bildete die T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz. Retrospektiv wurden die anamnестischen und klinischen Daten von 694 Patientinnen erfaßt und anschließend die präoperativen bzw. präbiptischen MR-mammographischen Bilder ohne Kenntnis des histologischen Berichtes evaluiert. Die Ergebnisse der MR-mammographischen Bewertung wurden in einer Tabelle katalogisiert und abschließend mit den histopathologischen Befunden korreliert. Im Patientengut konnten 514 maligne Befunde (440 invasive, 71 nicht-invasive Karzinome, drei Metastasen) und 279 benigne Veränderungen gesichert werden. Invasive Karzinome reicherten in der dynamischen T1-gewichteten Studie zu 93,2 % malignomtypisch an (Plateau- oder Wash-out-Effekt) und zeigten in der T2-gewichteten Aufnahme zu 98,2 % ein hypointenses Signal. In situ Karzinome ließen ein malignomtypisches Enhancement (T1-w) zu 70,4 % und ein hypointenses Signalverhalten (T2-w) zu 94,4 % erkennen. Bei benignen Herden fand sich zu 59,1 % ein kontinuierliches Anreicherungsverhalten (T1-w) und zu 77,1 % eine niedrige Signalintensität (T2-w).

Bezüglich der Signalintensität im T2-Scan konnte bei geringer Spezifität (22,9 %) eine hohe Sensitivität (98,2 %) für invasive Karzinome ermittelt werden. Dagegen errechnete sich für die Charakteristika Wash-out- und Plateau-Effekt eine niedrigere Sensitivität (93,2 %) bei vergleichsweise höherer Spezifität (59,1 %). Die kinetischen Merkmale der T1-Wichtung erreichten mit 80,0 % demzufolge höhere Werte in der diagnostischen Genauigkeit als die Signalintensität in der T2-Wichtung (69,0 %).

Im T2-gewichteten Bild wurde ein Signalmuster genauer betrachtet. Es handelte sich um die Formation „hypointens mit hyperintensem Zentrum“, welche das MR-morphologische Korrelat einer zentralen Nekrose darstellen könnte. Tatsächlich wurde dieses Charakteristikum signifikant häufiger bei ausgedehnten bzw. gering differenzierten Karzinombefun-

den beobachtet. Benigne Herde zeigten dieses Signalmuster selten.

Auch die in der T2-Wichtung sichtbaren Tumorausläufer (Root-, Hook-sign) wurden als malignomtypisch eingeordnet. Die Studie ließ einen engen Zusammenhang zwischen diesen Merkmalen und dem Tumorgrading bzw. dem prognostisch bedeutsamen Lymphknotenstatus erkennen. Insbesondere gering differenzierte Karzinome, respektive Befunde im pN1-/pN2-Stadium zeigten diese Tumorausläufer.

Durch die sensitive Erfassung von Flüssigkeiten bzw. flüssigkeitsreichen anatomischen Strukturen kommen in der T2-gewichteten Technik Gangerweiterungen zur Darstellung. Untersuchungen bei Patientinnen mit sezernierender Mamille zeigten morphologische T2-Charakteristika wie Duktusektasien (72,1 %) und seltener Asymmetrien in der Signalintensität der Mamillen (39,5 %).

Als malignomsuspektes Merkmal erwies sich das präpektorale Ödem, da es ausschließlich bei mäßig und gering differenzierten invasiven Karzinomen auftrat. Auch das unilaterale perifokale Ödem konnte signifikant häufig (39,8 %) bei invasiven - insbesondere gering differenzierten - Karzinomen beobachtet werden. Nur 6,8 % der benignen Prozesse waren mit diesem Merkmal assoziiert.

Es bleibt festzuhalten, daß die ergänzende subtile Betrachtung von Signalintensität und Zusatzbefunden der T2-gewichteten Sequenzen in der Bewertung MR-mammographischer Scans einen Benefit für die Diagnostik des Mammakarzinoms darstellt. Dennoch wird die diagnostische Genauigkeit trotz hoher Sensitivität vieler Merkmale im T2-Scan durch deren begrenzte Spezifität geschmälert, so daß die T2-Wichtung allein keine ausreichende Aussagekraft besitzt. Das bedeutet, daß die Kontrastmitteldynamik weiterhin im Zentrum der MR-Diagnostik stehen wird, wobei T2-Kriterien wichtige ergänzende Informationen liefern und insbesondere bei indifferenter Kontrastmittelanreicherung eine relevante Hilfestellung sein können.

2 Einleitung

Das Mammakarzinom ist derzeit das häufigste Malignom der Frau in den westlichen Industrieländern und die häufigste Krebstodesursache in der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren [Parkin et al., 1984, Batzler et al., 2002]. Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes erkrankten 1998 in Deutschland 46.295 Frauen an Brustkrebs [Batzler et al., 2002]. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 25,9 % aller neu aufgetretenen Malignome der Frau. Gegenwärtig erkrankt in Deutschland zirka jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [Batzler et al., 2002]. Hinzu kommt, daß die relative 5-Jahresüberlebensrate noch immer nur 73 % beträgt [Batzler et al., 2002].

Neben dem Lebensalter spielt die familiäre Prädisposition bzw. die Mutation der Gene BRCA-1 und BRCA-2 eine entscheidende Rolle [Batzler et al., 2002]. Zu den Risikofaktoren zählen weiterhin eine frühe Menarche, Kinderlosigkeit, ein höheres Alter bei der ersten Geburt, eine späte Menopause und stattgehabte Tumorerkrankungen [Batzler et al., 2002]. Auch vorangegangene gutartige Brustdrüsenveränderungen wie die Atypische Duktale Hyperplasie (ADH) erhöhen die Gefahr, an Brustkrebs zu erkranken [McDivitt et al., 1992]. Die Rolle der Hormonersatztherapie in der Ätiologie des Mammakarzinoms ist derzeit noch Thema interdisziplinärer Diskussionen. Während die Arbeitsgruppe Rossouw bei hormonbehandelten Probandinnen ein um 26 % erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtete, konnten andere Autoren keinen eindeutigen Einfluß feststellen [Huber et al., 2002, Rossouw et al., 2002].

Die Prognose des Mammakarzinoms ist unterschiedlich und wird durch zahlreiche Faktoren wie Herdgröße, Anzahl von Lymphknoten- und Fernmetastasen, Differenzierungsgrad (Grading) bzw. -richtung und Rezeptorstatus bestimmt. Art und Ausmaß der Therapie richten sich im Wesentlichen nach diesen prognostischen Faktoren. Von grundlegender Bedeutung ist hierbei die Früherkennung.

Obwohl der überwiegende Teil der Publikationen über Mammographiescreening einen Nutzen nachwies [Shapiro et al., 1982, Andersson et al., 1988, Nyström et al., 1993, Schulz-Wendtland et al., 1997, Nyström et al., 2002, Schulz-Wendtland, 2002], hat seit wenigen Jahren eine intensive wissenschaftliche Diskussion begonnen. Olsen und Gotzsche kritisierten die Methodik jener Studien, die einen signifikanten Benefit für das Screening-Kollektiv belegten [Olsen & Gotzsche, 2001]. Ein wissenschaftlicher Konsens konnte bisher nicht erzielt werden. Weitere Studien zum Mammographiescreening sind in Vorbereitung oder Durchführung.

In Deutschland werden gegenwärtig die meisten invasiven Karzinome der Mamma durch die betroffene Frau bei der Selbstpalpation oder als radiologischer Zufallsbefund entdeckt [Schleicher & Ammon, 1998]. Das Mammakarzinom hat zu diesem Zeitpunkt schätzungsweise zwei Drittel seines „biologischen Lebens“ hinter sich und ist durchschnittlich 1 cm bis 1,5 cm groß [Fisher & Paulson, 1978]. Ein bösartiger Tumor der Mamma hat eine mittlere Verdopplungszeit von zwei bis fünf Monaten. Bei Annahme eines exponentiellen Wachstums dauert es im Mittel 15 Jahre bis aus einer einzelnen Zelle ein 1 cm großer Tumor entstanden ist [Pearlman, 1976]. Damit ergibt sich für die bildgebende Diagnostik ein langer Zeitraum zur möglichen Früherkennung.

In der konventionellen Mammadiagnostik kommt bekanntlich der Röntgen-Mammographie die weitaus größte Bedeutung zu [Heywang et al., 1985, Keßler et al., 1995, Schulz-Wendtland, 2002]. Unbestritten ist ihr Stellenwert in der Detektion von Tumorschatten und karzinomtypischen Mikrokalk [Keßler et al., 1995]. Der entscheidende Nachteil der Röntgen-Mammographie ist jedoch die begrenzte Aussagekraft bei kleinen Herden, bei dichtem Brustgewebe, nach brusterhaltender Therapie (postoperative Narben) und bei Silikonimplantaten [Boné et al., 1996].

Komplettiert wird diese Bildgebung durch den Einsatz der Sonographie. Insbesondere bei mastopathischen Weichteilveränderungen dient der Ultraschall der Differenzierung zystischer von soliden Prozessen [Viehweg et al., 1998]. Jedoch können mit dieser Methode präinvasive Frühkarzinome und bis zu 30 % der kleinen nonpalpablen invasiven Karzinome übersehen werden [Viehweg et al., 1998].

Die große Vielfalt gut- und bösartiger Veränderungen der Brustdrüse erschwert die bildgebende Diagnostik. Falsch positive Befunde führen zu unnötigen Gewebeentnahmen und kosmetischen Einbußen, während falsch negative Befunde die Malignomdiagnose verzögern und damit die Prognose verschlechtern. Nicht zuletzt entstehen durch Fehldiagnosen erhöhte Behandlungskosten.

In Anbetracht der hohen Inzidenz, der tiefgreifenden therapeutischen Konsequenzen und der weiterhin schlechten Prognose einer fortgeschrittenen Erkrankung besteht besonderer Bedarf an einer Diagnostik, die sich durch hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnet.

Das Prinzip der „nuclear magnetic resonance“ wurde bereits 1946 entdeckt [Bloch, 1946, Purcel, 1946]. Mit Hilfe eines supraleitenden Magneten erzeugt der MR-Tomograph ein statisches Magnetfeld. Atomkerne mit ungerader Anzahl an Protonen (Kernladungszahl) besitzen einen als Kernspin bezeichneten Eigendrehimpuls, welcher ein magnetisches Moment entstehen läßt. In der klinischen Anwendung kommt dem Wasserstoff-Atom eine

besondere Bedeutung zu. Durch ein äußeres, statisches Magnetfeld wird ein in Richtung des Hauptfeldes (z-Achse) orientiertes Summationsmoment erzeugt. Ein eingestrahktes magnetisches Wechselfeld führt durch Energieübertragung (Resonanz) zur Auslenkung des Summationsmomentes aus der z-Achse. Nach Beendigung des Auslenkungsimpulses verursacht die Rückführung in den ursprünglichen Zustand eine meßbare Energieabgabe. Der Verlust dieser Magnetisierung erfolgt durch zwei verschiedene Relaxationsprozesse, die Spin-Gitter- (T1-Relaxation) und die Spin-Spin-Relaxation (T2-Relaxation). Die Ortskodierung wird durch drei orthogonal zueinander stehende Gradientenfelder ermöglicht, welche das Hauptfeld während der Messung nacheinander überlagern. Aus den für jede Schicht gemessenen Informationen werden im Computer mittels Fourier-Transformation Bilder erzeugt.

Nachdem 1971 erste in-vitro-Versuche mit Gewebepräparaten der Mamma unternommen wurden, begann 1982 mit 65 Patientinnen die Ära der Magnetresonanz-Mammographie [Damadian, 1971, Mansfield et al., 1979, Ross et al., 1982]. Die Untersuchungen wurden bei geringer Feldstärke in Rückenlage durchgeführt. Mit der Entwicklung und Einführung schneller Gradienten-Echo-Sequenzen sowie des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA (Reduktion der Scan-Zeit) zeicheten sich wesentliche Fortschritte auf dem Gebiet der MR-Mammographie ab [Weinmann et al., 1984]. Erstmals wurden dynamische Untersuchungen durch repetitive Messungen der gleichen Schichten in kurzen Zeitabständen vor und nach der Kontrastmittelinjektion möglich [Kaiser & Zeitler, 1989]. Die dadurch optimierte Unterscheidbarkeit zwischen benignen und malignen Läsionen war zwar wissenschaftlich zunächst umstritten, ist jedoch heute anerkannt [Heywang-Köbrunner et al., 1989, Kuhl et al., 1999, Müller-Schimpfle et al., 2000].

Eine deutliche Verbesserung der Bildqualität wurde durch die Untersuchung in Bauchlage erzielt, da dies zu einer erheblichen Minderung der Atemartefakte führte [Kaiser, 1989]. Die Entwicklung der Mamma-Doppelspule erlaubte in einem einzigen Untersuchungsgang die routinemäßige Messung beider Mammæ mit einem guten Signal-Rausch-Verhältnis [Kaiser & Kess, 1989]. Neben der Zeitersparnis war nun eine suffiziente Beurteilung von Seitenasymmetrien möglich.

Die Vorteile der MR-Mammographie liegen in erster Linie in der Detektion sehr kleiner Veränderungen, die mit den konventionellen Methoden wie Ultraschall und Röntgen-Mammographie schwierig zu diagnostizieren sind. Mit einer Sensitivität von über 98 % gilt die MR-Mammographie als Methode der höchsten Empfindlichkeit in der Detektion invasiver Mammarkarzinome [Heywang-Köbrunner et al., 1989, Fischer et al., 1993, Harms

et al., 1993, Kaiser, 1993, Müller-Schimpfle et al., 1997b].

Etablierte Indikation für den Einsatz der MR-Mammographie ist das präoperative Staging. Im Gegensatz zu Röntgen-Mammographie und Ultraschall, die die Tumorgröße signifikant unterschätzen, liefert die kontrastmittelgestützte MR-Mammographie die genaueste Aussage zur Tumorgröße [Kaiser, 1993, Viehweg et al., 1998, Fischer et al., 1999, Morris, 2002]. Auch beim multifokalen und multizentrischen Karzinom lassen sich mit Hilfe der MR-Mammographie vorhandene Karzinomherde präziser erfassen. Nahe der Brustwand gelegene Tumorausläufer können nur schwer röntgenmammographisch oder klinisch evaluiert werden. Hier bietet die MR-Mammographie die Möglichkeit, eine Reihe anatomischer Details überlagerungsfrei zu beurteilen und erhält dadurch einen hohen Stellenwert in der Therapieplanung.

Die präoperative MR-gestützte Lokalisation findet in Diagnostik und Therapie Anwendung. Harms und Mitarbeiter wiesen nach, daß 70 % der nur im MR-Mammogramm gesehenen Herde anhand der MR-Bilder durch Ultraschall erfolgreich biopsiert werden konnten [Harms, 1998]. Durch konventionelle Bildgebung nicht identifizierbare oder nicht lokalisierbare Läsionen bilden somit die Hauptindikation für die stereotaktische MR-Lokalisation.

Ein weiteres Einsatzgebiet der MR-Mammographie ist das Therapie-Monitoring. Da sich ein Tumorrezidiv im Röntgen-Mammogramm unter Umständen nicht von einer Narbe unterscheidet, ist die MR-Mammographie nach Operation, Bestrahlung und Chemotherapie zur Differentialdiagnose zwischen Fibrose und Tumor geeignet. Für das Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie gilt, daß die klinische Untersuchung im Zusammenspiel mit Sonographie und Röntgen-Mammographie oft die Größe des Resttumors nach präoperativer Chemotherapie überschätzt. Nekrotisches bzw. fibrotisches Gewebe wird nur unzureichend vom aktiven Tumor differenziert. In solchen Fällen läßt die MR-Mammographie eine bessere Abgrenzung von Tumorrestgewebe und den Nachweis von Therapieversagern (Non-Responder) anhand der Kontrastmittelkinetik zu [Stelling, 1995, Abraham et al., 1996, Viehweg et al., 1998, Bick, 2000].

Die Anreicherungscharakteristik stellt ein Korrelat der vaskulären Parenchymverhältnisse dar. Im Gegensatz zur Röntgen-Mammographie und zur Mamma-Sonographie erlaubt die Magnetresonanztomographie nicht nur Aussagen zur Morphologie, sondern auch zur Vaskularisierung und somit zur Vitalität des Tumor- bzw. Mammagewebes [Kaiser & Zeitler, 1989, Harms et al., 1993, Orel et al., 1994, Boné et al., 1996, Buadu et al., 1996, Helbich, 2000].

Malignome zeichnen sich durch eine frühzeitige und intensive Kontrastmittelanreicherung (Wash-in-Effekt) aufgrund gesteigerter Angiogenese aus. Bereits ab einer Tumorgöße von 2 mm ist eine verstärkte Perfusion für das weitere Wachstum des Tumors und damit die Induktion von neuen Gefäßen unerlässlich. In der Regel weisen Malignome neben einer großen Gefäßdichte mit typischen arteriovenösen Shunts auch weniger intakte Basalmembranen mit erhöhter Gefäßpermeabilität auf [Dvorak et al., 1981].

Die Interpretation der Kontrastmittelanreicherung kann zu Problemen führen, da benigne Läsionen, insbesondere Fibroadenome, gelegentlich ein sehr malignomähnliches dynamisches Signalverhalten zeigen [Heywang-Köbrunner et al., 1989, Kaiser & Zeitler, 1989, Harms et al., 1993, Orel et al., 1994]. Begründet wird dies mit der starken Vaskularisierung mancher Fibroadenome [Buadu et al., 1996, Helbich, 2000, Kuhl, 2000, Müller-Schimpfle et al., 2000]. Die im Zweifelsfall zugunsten eines Malignomverdachts getroffene diagnostische Entscheidung führt zu der bekannten und oft kritisierten niedrigen Spezifität der MR-Mammographie. Je nach Studie liegt diese zwischen 37 % und 97 % [Heywang-Köbrunner et al., 1989, Kaiser & Zeitler, 1989, Fischer et al., 1993, Harms et al., 1993, Mussurakis et al., 1995].

Durch die Überlappung maligner und benigner Läsionen in der Anreicherungscharakteristik kann es durch Fehlinterpretationen zu falsch negativen als auch falsch positiven Bewertungen kommen. Diese zu minimieren und damit Sensitivität und Spezifität zu steigern, sollte Anlaß sein, weitere Kriterien auf ihren diagnostischen Aussagewert zu überprüfen und gegebenenfalls in ein international standardisiertes Untersuchungsprotokoll aufzunehmen.

In der Mammadiagnostik dient die T2-Messung der Abgrenzung fibrosierter von zell-, fett- oder flüssigkeitsreichen Herdbefunden. Beispielsweise zeigen myxoide Fibroadenome aufgrund ihrer geringen fibrotischen Komponente typischerweise ein sehr hyperintenses Signal [Fischer et al., 1993]. Darüber hinaus erlaubt die T2-Wichtung eine sensitive Erfassung zystischer Prozesse. Gegenwärtig ist jedoch für diese Fragestellung die Ultraschall-Untersuchung das Mittel der Wahl, so daß viele MR-Protokolle keinen T2-Scan beinhalten. Die T2-Wichtung gehört heute noch nicht überall zum Standardmanagement, da sie zunächst nicht unter dem Aspekt der Dignitätsbestimmung betrachtet wurde [Kaiser, 1993, Stelling, 1995].

Frühere Studien wiesen einen Nutzen der T2-Wichtung in der Differentialdiagnose maligner und benigner Veränderungen nach [Heywang et al., 1985, Buadu et al., 1996, Kuhl et al., 1999, Helbich, 2000]. Karzinome zeigen überwiegend ein hypointenses Signal, während

benigne Befunde zum Großteil signalreich zur Darstellung kommen. Ebenso gehen ödematöse Areale, zysten-assoziierte bzw. flüssigkeitsreiche Befunde mit einer hohen Signalintensität einher.

Trotzdem ist der Stellenwert T2-gewichteter MR-Bilder umstritten [Orel et al., 1994, Kuhl et al., 1999]. Es mangelt an standardisierter und generell akzeptierter Technik und Untersuchungsstrategie [Kaiser, 1994, Helbich, 2000, Tardivon et al., 2002]. Nach wie vor führt die große Vielfalt der Meßmethoden zu uneinheitlichen Forschungsergebnissen und damit zu kontroversen Meinungen über die Wertigkeit der MR-Mammographie [Helbich, 2000, Tardivon et al., 2002]. Kritisiert wird die relativ geringe Spezifität der Untersuchung bei inadäquater Indikationsstellung. Die hohen Untersuchungskosten und die begrenzte Zahl der zur Verfügung stehenden MR-Tomographen wirken sich limitierend auf den Einsatz der MR-Mammographie aus. Ein grundlegender Nachteil der MR-Mammographie ist die Nichterfassung der für in situ Karzinome typischen Mikrokalzifikationen. Obgleich sie damit als generelle Screening-Methode ungeeignet scheint, sollte sie bei Risiko-Patienten sowie Patientinnen mit radiologisch dichtem Brustgewebe angewendet werden [Piccoli, 1994, Stelling, 1995].

3 Fragestellung

Diese retrospektive Studie wurde durchgeführt, um den Stellenwert der T2-gewichteten Untersuchungstechnik bei der Differenzierung benigner und maligner Veränderungen der Brust zu ermitteln. Dabei sollten verschiedene Detailfragen beantwortet werden:

1. Inwieweit läßt sich durch die additive Evaluierung T2-gewichteter Aufnahmen ein Zugewinn für Sensitivität und Spezifität und damit für die diagnostische Genauigkeit erzielen? Kann durch den routinemäßigen Einsatz eine Verringerung falsch negativer bzw. falsch positiver Befunde erreicht werden?
2. Lassen sich neben den bereits etablierten Kriterien zusätzliche Merkmale im T2-Bild finden, die die diagnostische Genauigkeit der MR-Mammographie verbessern?
Geben die zusätzlichen Kriterien prognostisch wertvolle Hinweise (Lymphknotenstatus, Grading)?
3. Welche Schlußfolgerungen läßt ein MR-mammographisch darstellbares Ödem zu?
Bestehen Zusammenhänge zwischen Ödem und Differenzierungsgrad bzw. Tumorgroße?
4. Gibt die T2-Wichtung wertvolle Hinweise in der Differentialdiagnose:
 - a) muzinöses Karzinom - myxoides Fibroadenom,
 - b) inflammatorisches Karzinom - Mastitis?
5. Welche Charakteristika finden sich bei Patientinnen mit klinisch auffälliger Mammlensekretion?

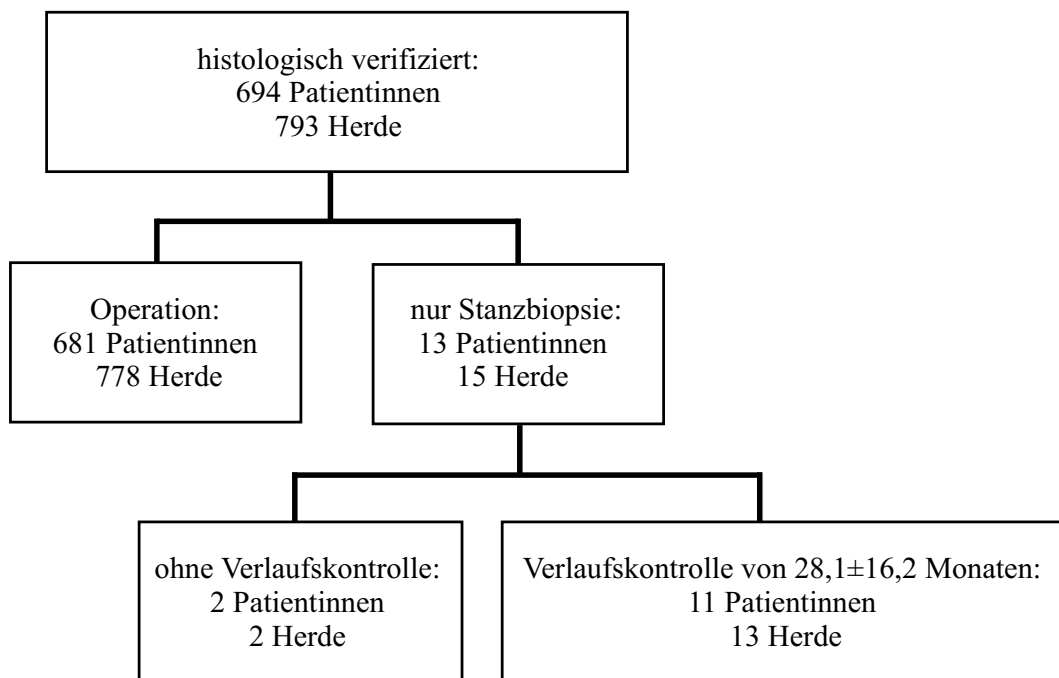
4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

Im Zeitraum vom 22. Dezember 1994 bis 31. Dezember 2001 wurden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena 3583 MR-Mammographie-Untersuchungen durchgeführt. Um eine möglichst umfassende histologische Korrelation zu erhalten, wurden in dieser Studie ausschließlich Untersuchungen derjenigen Patienten ausgewertet, die an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe ambulant und/oder stationär betreut wurden. Patientinnen, die außerhalb dieser Klinik operiert oder biopsiert wurden, blieben unberücksichtigt. Ebenso wurden Frauen aus der Bewertung ausgeschlossen, die sich unmittelbar vor der MR-Untersuchung einem operativen Eingriff, einer Chemotherapie, einer Bestrahlung der Brust bzw. einer interventionellen Therapie (z.B. Kryotherapie) unterzogen hatten. Im Interesse einer sicheren räumlichen Zuordnung des entnommenen Mammagewebes mit dem im MR-Bild pathologisch anreichernden Herd erfolgte der subtile Vergleich mit dem Operationsbericht. Herde, die sich nach der Beschreibung nicht eindeutig zuordnen ließen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei 694 Patientinnen im Alter von 16 bis 85 Jahren gelang uns eine vollständige Erhebung der klinischen und histopathologischen Daten. Das Durchschnittsalter betrug $55,0 \pm 13,4$ Jahre. Die Daten wurden im Archiv der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe erfaßt.

Bei den 694 Patientinnen wurden 793 Herdbefunde durch eine Operation oder Stanzbiopsie histologisch verifiziert. Davon erhielten 13 Patientinnen mit 15 Herden lediglich eine Stanzbiopsie (Abb. 4.1).

Abbildung 4.1: Einteilung des Patientengutes



Eine MR-Mammographie wurde durchgeführt aufgrund folgender Indikationen:

- Zum präoperativen Staging: Bestimmung der Tumorausbreitung, Ausschluß von Multifokalität bzw. Multizentrität, Untersuchung der kontralateralen Brust,
- Diskrepanzen zwischen Palpation, Ultraschall- und Röntgen-Mammographie-Befund,
- Frage nach Rezidivtumoren,
- Vorsorgeuntersuchung bei positiver Familienanamnese und genetischer Prädisposition,
- Kontrolle der Effektivität neoadjuvanter Chemotherapie und interventioneller Methoden (Therapie-Monitoring),
- Kontrolle der Unversehrtheit und der Lokalisation von Prothesen und Implantaten.

Relative Kontraindikationen für die Durchführung einer MR-Mammographie waren Klaustrophobie, Kontrastmittelallergie, ferromagnetisches Material im Körper sowie extreme Adipositas.

4.2 Histologische Befunde

Grundlage der vorliegenden Untersuchung waren histopathologische Befunde. Die histopathologische bzw. zytologische Aufarbeitung und Bewertung des durch Operation und Biopsie gewonnenen Materials wurde im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt.

Ausgehend von den histologischen Ergebnissen nahmen wir eine Einteilung in benigne und maligne Herde vor. Entsprechend der klinischen Bedeutung differenzierten wir innerhalb der malignen Befunde zwischen invasiven und nicht-invasiven Karzinomen. Als größte Gruppe der invasiven Formen sind das invasiv duktale und das invasiv lobuläre Karzinom zu nennen. Weitere weniger häufigere Typen sind der Tabelle 4.1 zu entnehmen. Bei den nicht-invasiven Karzinomen fanden sich anteilig am häufigsten duktale (DCIS) und lobuläre (LCIS) Befunde. Orientierend an der pathologischen Einteilung ordneten wir die Atypische Duktale Hyperplasie (ADH) den mastopathischen Veränderungen zu [Bässler, 1997].

Tabelle 4.1: Histologische Einteilung maligner Befunde

Malignome	
invasive Karzinome	duktal lobulär tubulär medullär muzinös papillär
	Mischtyp-Karzinome - duktal-lobulär - atypisch muzinös (duktal-muzinös) - partiell muzinös - andere
	Sonderformen - inflammatorisch - Paget-Karzinom der Mamille - neuroendokrin - andere
nicht-invasive Karzinome	Carcinomata in situ - duktal (DCIS) - lobulär (LCIS) - duktal-lobulär (DCIS+LCIS) nicht invasiver M. Paget der Mamille
	benigne Befunde mit Übergang in - LCIS - DCIS
Metastasen	Malignes Melanom, Ovarialkarzinom

Gutartige Befunde gliederten wir in (Tabelle 4.2):

1. Benigne Neoplasien
2. Entzündliche Veränderungen
3. nicht-neoplastische, nicht-entzündliche Veränderungen (Mastopathie und andere).

Tabelle 4.2: Histologische Einteilung benigner Befunde

benigne Läsion	
Neoplasien	Fibroadenom/Fibroadenomatose - myxoid - fibrös benigner Phylloides tumor Papillom/Papillomatose
Entzündliche Läsionen	Galaktophoritis Mastitis
Mastopathische Veränderungen	Radiäre Narbe Atypische Duktale Hyperplasie (ADH) andere mastopathische Veränderungen: - Fibrozystische Veränderungen, Fibrose, Zysten, Adenose/sklerosierende Adenose

4.3 MR-Untersuchung

4.3.1 Untersuchungsablauf

Den Patientinnen wurde nach Aufklärung und Ausschluß von Kontraindikationen eine Verweilkanüle in die Kubitalvene bzw. in eine Vene am Handrücken gelegt. Um Atemartefakte zu minimieren, erfolgten die Untersuchungen in Bauchlage, wobei beide Brüste möglichst ohne Deformation in der Oberflächen-Doppelspule (Philips Medizintechnik, Hamburg, Deutschland) platziert wurden. Jede Patientin wurde unmittelbar vor Meßbeginn aufgefordert, während der Untersuchung möglichst ruhig zu liegen.

Die Meßbedingungen waren bei allen Untersuchungen identisch.

4.3.2 MR-Tomograph

Alle Messungen erfolgten an einem Gyroscan S15 ACS II MR-Tomographen (Philips Medizintechnik, Hamburg, Deutschland). Das Gerät arbeitete mit einem supraleitenden Permanentmagneten bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla. Es wurde eine handelsübliche Mamma-Oberflächenspule mit Sende- und Empfangsfunktion sowie automatischer Abstimmung verwendet. Zur Planung und Durchführung der Untersuchung sowie zur Evaluation der Bilder diente die Bedienungs- und Auswertungskonsole. Die Bilder wurden auf 14 x 17 Zoll-Filmen und zusätzlich auf magneto-optischen Speichermedien archiviert.

4.3.3 Meßprotokoll

Die Messung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll (Tabelle 4.3), dauerte zirka 25 Minuten und lief in folgenden fünf Schritten ab.

1. Die Untersuchung begann mit einer T1-gewichteten 2D/Fast-Field-Gradienten-Echo (FFE)-Übersichtssequenz (scout sequence), die der Planung der anschließenden diagnostischen Scans diente.
2. Es folgte eine T1-gewichtete 2D/FFE-Sequenz. Die Meßparameter wurden vollautomatisch abgestimmt und während der weiteren Messung beibehalten.
3. In der sich anschließenden transversalen Studie (Dynamik) wurde zunächst eine native T1-gewichtete 2D/FFE-Sequenz in 24 Schichten je Serie akquiriert. Nach intravenöser Applikation von 0,1 mmol Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland) je Kilogramm Körpergewicht als Bolus-Injektion innerhalb von 10 Sekunden folgte eine Spülung mit 20 ml Natriumchlorid-Lösung. Danach wurden weitere sieben Messungen in einem Abstand von 60 Sekunden durchgeführt.
4. Nunmehr erfolgte eine weitere Sequenz in koronarer Orientierung (analog 2.).
5. Abschließend wurde eine transversal ausgerichtete T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) mit einer Repititionszeit (TR) von 4000 ms, einer Echozeit (TE) von 300 ms, einem Flipwinkel (flip angle) von 90° und einer Schichtdicke von 4 mm durchgeführt. Zugunsten einer verkürzten Meßzeit wurde die Matrix auf 193×256 Pixel reduziert.

Tabelle 4.3: Untersuchungsprotokoll der dynamischen MR-Mammographie

	1.	2.	3.	4.	5.
Wichtung	T1	T1	T1	T1	T2
Sequenz	SE	FFE	FFE*	FFE	TSE
Orientierung	transversal	koronar	transversal	koronar	transversal
Repetitionenzeit TR (ms)	121	96	97	96	4000
Echozeit TE (ms)	13	5	5	5	300
Flipwinkel (°)	90	80	80	80	90
Schichtdicke (mm)	5	4	4	4	4
gap (mm)	3	0,4	0,4	0,4	0,4
Field of view (mm)	450	350	350	350	350
Anzahl der Schichten	5	24	24	24	24
Bildmatrix (Pixel)	179 × 256	205 × 256	256 × 256	205 × 256	193 × 256

* dynamische Studie nach i.v.-Applikation von 0,1 mmol Gd-DTPA pro Kilogramm

Körpergewicht innerhalb von 10 Sekunden, gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung (30 ml bei Zugang über Handrückenvene)

4.3.4 Bildverarbeitung und Bildauswertung

Um Anreicherungsareale nach Kontrastmittelgabe visuell schneller detektieren zu können, wurden Subtraktionsbilder aus den Scans vor und nach der Kontrastmittelapplikation erstellt. Da deren Beurteilbarkeit durch Bewegungsartefakte erheblich beeinträchtigt werden kann und dadurch Anreicherungsareale vorgetäuscht werden, erfolgte die Verifizierung aller auffälligen Befunde durch die subtile Bewertung der nicht subtrahierten Aufnahmen. In der T2-Wichtung wurde die Signalstärke der entsprechenden Läsion visuell eingeschätzt. Weiterhin beurteilten wir die abgebildeten axillären Lymphknoten, das Verhältnis zum Pektoralismuskel sowie ein begleitendes Ödem.

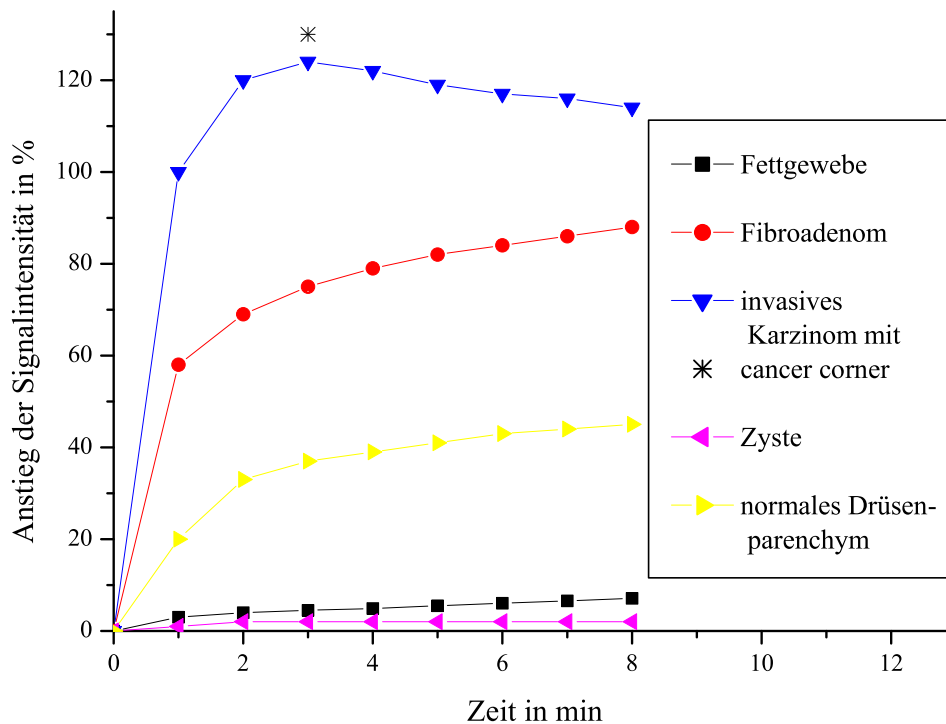
Die MR-Aufnahmen waren in den Jahren 1994 bis 2001 durch einen Assistenzarzt mit initialer Erfahrung in der MR-Mammographie und einen Facharzt für Radiologische Diagnostik im Konsens befundet worden. Als Herd wurde jegliche umschriebene, aber gefäßuntypische Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) bezeichnet. Blieb diese aus, beschrieb man keinen Herd. Die MR-tomographische Einschätzung der Dignität erfolgte mittels etablierter Kriterien, um eine höhere Auswertungsobjektivität zu garantieren. Die bis 1998 bestehenden Malignitätskriterien orientierten sich fast ausschließlich an Morphologie und Kinetik, wobei das Kontrastmittelanreicherungsverhalten das maßgebliche Kriterium war.

Die Malignitätskriterien waren:

1. Wash-in-Phänomen: Durch eine pathologische Vaskularisierung (Tumorangiogenese) kommt es zum initialen Anstieg der Signalintensität in einer Bandbreite von zirka 80 % bis 150 % in den ersten 90 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation [Kaiser, 1989, Buadu et al., 1996].
2. Plateauphänomen: Nachdem ein Signalmaximum in den ersten Minuten erreicht ist, kommt es zu einem Sistieren der Kontrastmittelanreicherung [Kaiser, 1989].
3. Wash-out-Phänomen: Durch Auswaschen des Kontrastmittels nach schnellem initialen Anstieg ist eine Signalintensitätsabnahme mit Ausbildung einer „cancer corner“ zu beobachten [Kaiser, 1994, Bick, 2000].
4. Hypointenses Signal: Der Herd weist eine geringe Signalintensität im T2-gewichteten Bild auf [Kuhl et al., 1999, Bick, 2000].
5. Nach 1998 wurde auch ein asymmetrisches bzw. segmentales Anreicherungsmuster als malignomverdächtig eingestuft.

Die gutartigen Veränderungen der weiblichen Brust sind in der Regel durch einen kontinuierlichen und meist prozentual geringen Signalanstieg nach Kontrastmittelapplikation charakterisiert (Abb. 4.2).

Abbildung 4.2: Typische Anreicherungsverhalten verschiedener Gewebe



Graphik modifiziert nach Kaiser [Kaiser, 1994]

Die Graphik ist gültig für eine 2D-Flash-Sequenz, die in einem 1,5 Tesla-Scanner durchgeführt wurde [Kaiser, 1994].

Während Fettgewebe ein sehr langsames Enhancement über den gesamten Untersuchungszeitraum aufweist, kennzeichnen sich benigne Veränderungen (Fibroadenom, Mastopathie) durch eine initial schnelle Kontrastmittelaufnahme mit im weiteren Verlauf langsamen und kontinuierlichen Anstieg. Von Fettgewebe umgebene Zysten lassen keine signifikante Signalintensitätsdifferenz beobachten. Karzinome dagegen zeigen einen rapiden initialen Signalanstieg, gefolgt von einem Signalabfall in der zweiten oder dritten Minute nach Kontrastmittelgabe.

4.3.5 Retrospektive Evaluierung

In dieser Studie wurden die MR-Bilder retrospektiv erneut evaluiert. Dabei bewerteten ein in der Mammadiagnostik spezialisierter Assistenzarzt und ein Facharzt für Radiologische

Diagnostik mit maximaler Befundungserfahrung (zirka 8000 MR-Untersuchungen in 18 Jahren) im Konsens. Bekannt waren Einweisungsgrund, Familienanamnese, Medikamenten- bzw. Hormoneinnahme, Zyklustag, vorangegangene Operationen oder Punktionen sowie stattgehabte Chemotherapie oder Bestrahlung. Nicht bekannt waren die histologische Diagnose sowie der Befund der Erst-Beurteiler. Die histologischen Ergebnisse wurden nach Abschluß der Datenerfassung den im MR-Mammogramm detektierten Läsionen unter Berücksichtigung der Operationslokalisation zugeordnet.

Die erhobenen Befunde wurden katalogisiert.

Bewertet wurden folgende Bildcharakteristika (Tabelle 4.4):

1. Morphologie in der nativen T1-gewichteten Aufnahme,
2. Kontrastmittelanreicherungsverhalten und
3. Morphologie und Signalintensität im T2-gewichteten Bild.

Die Bewertung der T2-gewichteten Aufnahmen (3.) war Schwerpunkt der Arbeit. Die finale Befundung erfolgte erst nach der vollständigen Beurteilung aller Merkmale im Konsens.

Zusätzlich zu den etablierten Malignitätskriterien (siehe Seite 17) wurden folgende T2-morphologischen Merkmale bewertet:

- Root-sign: „wurzelartige“ Ausläufer ins umgebende Gewebe (Abb. 4.3)
- Hook-sign: Ausläufer oder Ödemstraße, die den präpektoralen Fettsaum durchbrechen und Kontakt zum Pektoralismuskel aufweisen (Abb. 4.3)

Abbildung 4.3: Schematische Darstellung ausgewählter Karzinomkriterien

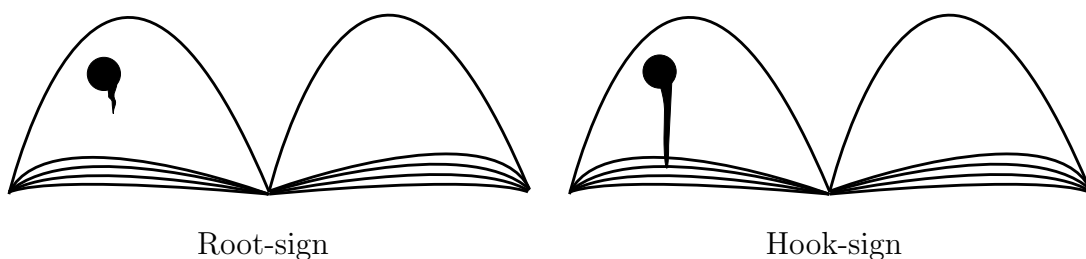


Tabelle 4.4: Kriterien zur schematischen Beschreibung der Herdbefunde

Wichtung	Merkmal	Charakterisierung
Kontrastmittel- anreicherung (T1-Wichtung)	zeitlicher Verlauf der Kontrastmittelanreicherung	langsam kontinuierlich Wash-in-Phänomen mit anschließendem - Plateau-Phänomen - Wash-out-Phänomen
	Kutis	verdickt/nicht verdickt
	Mamillenanreicherung	asymmetrisch unauffällig nicht beurteilbar
	Bewegungsunschärfe	keine leicht stark
T2-Wichtung	Signalintensität zum umgebenden Parenchym	hyperintens hypointens hypointens mit hyperintensem Zentrum
	Ödem	perifokal/diffus unilateral/bilateral nicht vorhanden
	Ausläufer ins umgebende Gewebe (Root-sign)	vorhanden/nicht vorhanden
	Ausläufer in den Pektoralismuskel (Hook-sign)	vorhanden/nicht vorhanden
	Lymphknoten	größer 1 cm kleiner 1 cm nicht sichtbar

4.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Software Version 11.0.1 (Chicago, Illinois, USA). Für den Test auf signifikante Unterschiede in den Merkmalsausprägungen kam ein modifizierter Vierfelder-Test, der exakte Test nach Fisher, zur Anwendung. Der Test diente der Überprüfung scheinbarer Differenzen in der Merkmalshäufigkeit. Da ein gerichteter Zusammenhang vermutet wurde, war es notwendig, sich von vornherein für die einseitige Testvariante zu entscheiden. Die Nullhypothese H_0 besagte, daß die gefundenen Differenzen nur zufällig bestanden und sich die einzelnen Entitäten bezüglich des Merkmals nicht signifikant voneinander unterschieden. Bei p-Werten kleiner oder gleich 0,05 konnte diese Hypothese zugunsten der Alternativhypothese H_1 abgelehnt werden. Der Unterschied wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$ als signifikant angesehen.

Folgende Formeln dienten der Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert sowie der Genauigkeit.

Sensitivität:	$\text{richtig positive} / (\text{richtig positive} + \text{falsch negative})$
Spezifität:	$\text{richtig negative} / (\text{richtig negative} + \text{falsch positive})$
positiver Vorhersagewert:	$\text{richtig positive} / (\text{richtig positive} + \text{falsch positive})$
negativer Vorhersagewert:	$\text{richtig negative} / (\text{richtig negative} + \text{falsch negative})$
Genauigkeit:	$(\text{richtig positive} + \text{richtig negative}) / (\text{richtig positive} + \text{richtig negative} + \text{falsch positive} + \text{falsch negative})$

5 Ergebnisse

5.1 Patientendaten

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die MR-mammographischen Bilder von 694 Patientinnen mit 793 Herden bewertet, wobei 514 maligne und 279 benigne Veränderungen histologisch gesichert wurden. Die Gruppe der Malignome bestand aus 440 invasiven Karzinomen, 71 Carcinomata in situ und drei Metastasen (Tabelle 5.1). Die größten Anteile der invasiven Mammakarzinome nahmen das invasiv duktales (56,6 %) und das invasiv lobuläre Karzinom (20,0 %) ein. Weitere weniger häufigere Typen sind Tabelle 5.1 zu entnehmen. Zu den nicht-invasiven Formen zählten das duktales (64,8 %) und das lobuläre (7,0 %) in situ Karzinom.

Gutartige Befunde mit einer in situ Komponente wurden in der Gruppe der nicht-invasiven Karzinome gesondert erfaßt.

Tabelle 5.1: Maligne Befunde

Malignome		Häufigkeit
invasive Karzinome (n=440)	duktal	56,6 % (249/440)
	lobulär	20,0 % (88/440)
	tubulär	4,8 % (21/440)
	medullär	0,9 % (4/440)
	muzinös	0,5 % (2/440)
	papillär	0,9 % (4/440)
	Mischttyp-Karzinome	
	- duktal-lobulär	4,5 % (20/440)
	- atypisch muzinös (duktal-muzinös)	0,9 % (4/440)
	- partiell muzinös	0,5 % (2/440)
	- andere	5,7 % (25/440)
	Sonderformen	
	- inflammatorisch	2,0 % (9/440)
	- Paget-Karzinom der Mamille	0,2 % (1/440)
	- neuroendokrin	0,9 % (4/440)
	- andere*	1,6 % (7/440)
		Σ 85,6 % (440/514)
nicht-invasive Karzinome (n=71)	Carcinomata in situ	
	- duktal (DCIS)	64,8 % (46/71)
	- lobulär (LCIS)	7,0 % (5/71)
	- duktal-lobulär (DCIS+LCIS)	7,0 % (5/71)
	nicht-invasiver Morbus Paget der Mamille	4,2 % (3/71)
	benigne Befunde mit Übergang in	
	- DCIS	15,5 % (11/71)
	- LCIS	1,4 % (1/71)
		Σ 13,8 % (71/514)
Metastasen (n=3)	Zervixkarzinom, malignes Melanom, Akute Myeloische Leukämie	Σ 0,6 % (3/514)
Malignome gesamt (n=514)		Σ 64,8 % (514/793)

* fünf invasive nicht klassifizierbare Karzinome, ein Plattenepithelkarzinom, eine lymph-angische Karzinose

Benigne Befunde gliederten wir in neoplastische, entzündliche und mastopathische Veränderungen, wobei Neoplasien (52,0 %) und mastopathische Herde (39,8 %) die größten Fallzahlen aufwiesen. Die mit 59,3 % häufigste benigne Neoplasie, das Fibroadenom bzw. die Fibroadenomatose, kommt in zwei Varianten vor (Tabelle 5.2). In der Mehrzahl der Befunde fand sich die fibröse (84/86) und seltener die myxoide Form (2/86).

Tabelle 5.2: Benigne Befunde

benigne Veränderungen		Häufigkeit
Neoplasien (n=145)	Fibroadenom/Fibroadenomatose	59,3 % (86/145)
	- fibrös	97,7 % (84/86)
	- myxoid	2,3 % (2/86)
	benigner Phylloides tumor	14,5 % (21/145)
	Papillom/Papillomatose	26,2 % (38/145)
		Σ 52,0 % (145/279)
Entzündliche Läsionen (n=23)	Galaktophoritis	17,4 % (4/23)
	Mastitis (acht davon xanthogranulomatös)	82,6 % (19/23)
		Σ 8,2 % (23/279)
Mastopathische Veränderungen (n=111)	Radiäre Narbe	8,1 % (9/111)
	Atypische Duktale Hyperplasie (ADH)	2,7 % (3/111)
	andere mastopathische Befunde	89,2 % (99/111)
		Σ 39,8 % (111/279)
benigne Veränderungen gesamt (n=279)		Σ 35,2 % (279/793)

5.2 Kontrastmittelkinetik in der T1-Wichtung

In den T1-gewichteten Sequenzen zeigten 74,1 % (326/440) der invasiven Karzinome ein Auswasch-Phänomen (Wash-out) und 19,1 % (84/440) einen Plateau-Effekt (Tabelle 5.3). Betrachtet man diese beiden Kontrastmittelverhalten als malignomtypisch, so reicherten 93,2 % (410/440) der invasiven Karzinome suspekt an. Mit 95,6 % (238/249) wiesen invasiv duktile Karzinome hier die höchsten Werte auf, wobei 78,3 % (195/249) ein Wash-out-Phänomen und 17,3 % (43/249) einen Plateau-Effekt zeigten. Im Gegensatz dazu reicherten invasiv lobuläre Karzinome zu 58,0 % (51/88) mit einem Wash-out- und zu 31,8 % (28/88) mit einem Plateau-Effekt an.

In situ Karzinome wiesen nur zu 46,5 % (33/71) einen Auswasch- und zu 23,9 % (17/71)

einen Plateau-Effekt auf (Tabelle 5.3). Hinsichtlich des Merkmals Wash-out-Effekt unterschieden sich nicht-invasive signifikant von invasiven Karzinomen ($p < 0,001$). Jedoch bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Invasivität und dem Merkmal Plateau-Effekt ($p = 0,259$).

Alle drei Metastasen ließen ein Wash-out-Phänomen erkennen.

Insgesamt zeigten 70,4 % (362/514) aller Malignombefunde (invasive, nicht-invasive Karzinome und Metastasen) einen Wash-out-Effekt und 19,6 % der Fälle (101/514) ein Plateau-Phänomen.

Unter den 279 benignen Herden ließen 59,1 % (165/279) in den T1-gewichteten Aufnahmen einen kontinuierlichen Signalanstieg erkennen. Bei 20,4 % (57/279) konnte ein Plateau-Phänomen und bei weiteren 20,4 % (57/279) ein Wash-out-Effekt beobachtet werden. Fibroadenome reicherten zu 11,6 % (10/86) mit einem Plateau- und zu 12,8 % (11/86) mit einem Wash-out-Phänomen an.

Tabelle 5.3: Kontrastmittelkinetik in der T1-Wichtung

Merkmal	maligne Veränderungen		benigne Veränderungen
	nicht-invasive Karzinome	invasive Karzinome	
Plateau	23,9 % (17/71)	19,1 % (84/440)	20,4 % (57/279)
Wash-out	46,5 % (33/71)	74,1 % (326/440)	20,4 % (57/279)
Plateau oder Wash-out	70,4 % (50/71)	93,2 % (410/440)	40,9 % (114/279)

Metastasen blieben in der Tabelle unberücksichtigt.

Die statistische Auswertung mittels der errechneten p-Werte läßt sich Tabelle 5.4 entnehmen. Bezüglich des Wash-out-Phänomens konnte ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen (invasiven) Befunden festgestellt werden ($p < 0,001$). Dies traf jedoch nicht für den Plateau-Effekt zu ($p = 0,463$). Eine malignomtypische Kontrastmittelkinetik fand sich signifikant seltener bei benignen als bei malignen (invasiven) Krankheitsbildern ($p < 0,001$).

Tabelle 5.4: Statistische Auswertung: Kontrastmittelkinetik

Merkmal	p-Wert		
	invasive vs. nicht-invasive Karzinome	nicht-invasive Karzinome vs. benigne Befunde	invasive Karzinome vs. benigne Befunde
Plateau	0,259	0,309	0,463
Wash-out	<0,001	<0,001	<0,001
Plateau oder Wash-out	<0,001	<0,001	<0,001

5.3 Signalintensität in der T2-Wichtung

Invasive Karzinome zeigten sich zu 98,2 % (432/440) hypointens, wobei invasiv duktales Karzinome zu 99,2 % (247/249) eine niedrige Signalintensität aufwiesen. Muzinöse bzw. atypisch muzinöse Karzinome hingegen stellten vergleichsweise niedrige Anteile dar (Tabelle 5.5).

Nicht-invasive Karzinome ließen zu 94,4 % (67/71) eine geringe Signalintensität in der T2-gewichteten Sequenz erkennen. Häufig zeigten sich duktales (97,8 %) und lobuläre in situ Karzinome (100,0 %) hypointens. Hinsichtlich der Signalintensität im T2-Bild konnte kein signifikanter Unterschied zwischen invasiven und nicht-invasiven Karzinomen ermittelt werden ($p=0,114$).

Zwei der drei Metastasen waren hypointens.

Insgesamt zeigten 97,5 % (501/514) aller Malignome (invasive, nicht-invasive Karzinome und Metastasen) ein hypointenses Signalverhalten in der T2-gewichteten Aufnahme, während nur 2,5 % (13/514) signalreich erschienen.

Tabelle 5.5: Signalverhalten maligner Befunde in der T2-gewichteten Aufnahme

Malignome	Signalintensität in der T2-gewichteten Aufnahme		
	hypointens		hyperintens
		davon zentral hyperintens	
invasive Karzinome (n=440)			
duktal	99,2 % (247/249)	8,1 % (20/247)	0,8 % (2/249)
lobulär	96,6 % (85/88)	1,2 % (1/85)	3,4 % (3/88)
tubulär	95,2 % (20/21)	0,0 % (0/20)	4,8 % (1/21)
medullär	100,0 % (4/4)	25,0 % (1/4)	0,0 % (0/4)
muzinös	50,0 % (1/2)	0,0 % (0/1)	50,0 % (1/2)
papillär	100,0 % (4/4)	0,0 % (0/4)	0,0 % (0/4)
Mischtyp-Karzinome			
- duktal-lobulär	100,0 % (20/20)	0,0 % (0/20)	0,0 % (0/20)
- atypisch muzinös	75,0 % (3/4)	33,3 % (1/3)	25,0 % (1/4)
- partiell muzinös	100,0 % (2/2)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
- andere	100,0 % (25/25)	0,0 % (0/25)	0,0 % (0/25)
Sonderformen			
- inflammatorisch	100,0 % (9/9)	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/9)
- M. Paget der Mamille	100,0 % (1/1)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/1)
- neuroendokrin	100,0 % (4/4)	0,0 % (0/4)	0,0 % (0/4)
- andere	100,0 % (7/7)	28,6 % (2/7)	0,0 % (0/7)
	Σ 98,2 % (432/440)	Σ 5,8 % (25/432)	Σ 1,8 % (8/440)
nicht-invasive Karzinome (n=71)			
Carcinomata in situ			
- duktal (DCIS)	97,8 % (45/46)	2,2 % (1/45)	2,2 % (1/46)
- lobulär (LCIS)	100,0 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
- DCIS+LCIS	100,0 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
nicht-inv. Morbus Paget	100,0 % (3/3)	0,0 % (0/3)	0,0 % (0/3)
benigne Herde mit			
- DCIS	72,7 % (8/11)	0,0 % (0/8)	27,3 % (3/11)
- LCIS	100,0 % (1/1)	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/1)
	Σ 94,4 % (67/71)	Σ 1,5 % (1/67)	Σ 5,6 % (4/71)
Metastasen (n=3)			
	Σ 66,7 % (2/3)	Σ 50,0 % (1/2)	Σ 33,3 % (1/3)
Malignome gesamt (n=514)			
	Σ 97,5 % (501/514)	Σ 5,4 % (27/501)	Σ 2,5 % (13/514)

Benigne Veränderungen erschienen zu 22,9 % (64/279) signalreich und zu 77,1 % (215/279) signalarm. Besonders häufig fand sich ein hypointenses Signal bei mastopathischen Veränderungen (82,0 %), während sich Entzündungen (69,6 %) seltener signalarm darstellten. In der Gruppe der Neoplasien wiesen Papillome mit 89,5 % (34/38) den größten Anteil signalarmer Befunde auf (Tabelle 5.6).

Benigne Veränderungen und invasive Karzinome unterschieden sich in diesem Merkmal signifikant. Das heißt, es konnte ein Zusammenhang zwischen der Signalintensität im T2-Bild und der Dignität statistisch gesichert werden ($p < 0,001$).

Tabelle 5.6: Signalverhalten benigner Befunde in der T2-gewichteten Aufnahme

benigne Veränderungen	Signalintensität in der T2-gewichteten Aufnahme		
	hypointens		hyperintens
		davon zentral hyperintens	
Neoplasien (n=145)			
Fibroadenom	68,6 % (59/86)	5,1 % (3/59)	31,4 % (27/86)
benigner Phylloides tumor	71,4 % (15/21)	20,0 % (3/15)	28,6 % (6/21)
Papillom	89,5 % (34/38)	2,9 % (1/34)	10,5 % (4/38)
	Σ 74,5 % (108/145)	Σ 6,5 % (7/108)	Σ 25,5 % (37/145)
Entzündungen (n=23)			
Mastitis	73,7 % (14/19)	14,3 % (2/14)	26,3 % (5/19)
Galaktophoritis	50,0 % (2/4)	0,0 % (0/2)	50,0 % (2/4)
	Σ 69,6 % (16/23)	Σ 12,5 % (2/16)	Σ 30,4 % (7/23)
Mastopathische Veränderungen (n=111)			
Radiäre Narbe	66,7 % (6/9)	0,0 % (0/6)	33,3 % (3/9)
ADH	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	33,3 % (1/3)
andere	83,8 % (83/99)	6,0 % (5/83)	16,2 % (16/99)
	Σ 82,0 % (91/111)	Σ 5,5 % (5/91)	Σ 18,0 % (20/111)
benigne Veränderungen gesamt (n=279)			
	Σ 77,1 % (215/279)	Σ 6,5 % (14/215)	Σ 22,9 % (64/279)

5.3.1 Signalmuster: peripher hypointens, zentral hyperintens

In der Gruppe der hypointensen invasiven Karzinome fand sich das Signalmuster „hypointens mit hyperintensem Zentrum“ zu 5,8 % (25/432). Dabei wiesen invasiv duktile Formen das Merkmal zu 8,1 % (20/247) auf.

Unter den nicht-invasiven Karzinomen ließ nur ein duktales in situ Karzinom (2,2 %) dieses Signalmuster erkennen (Tabelle 5.5).

Von allen benignen, in der T2-gewichteten Aufnahme signalarm dargestellten Herden, zeigten 6,5 % (14/215) ein signalintensives Zentrum. Am häufigsten fand sich das Signalmuster bei benignen Phylloides Tumoren (20,0 %) und Mastitiden (14,3 %). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem genannten Merkmal und der Dignität ($p=0,462$) bzw. der Invasivität ($p=1,00$) konnte nicht ermittelt werden.

Einfluß des Differenzierungsgrades auf das Signalmuster

Davon ausgehend, daß ein Zusammenhang zwischen der Aggressivität eines Karzinoms und dem genannten Signalmuster besteht, prüften wir den Einfluß des Differenzierungsgrades. Das Grading konnte jedoch nur bei 419 der 440 invasiven und 64 der 71 nicht-invasiven Karzinome ermittelt werden.

Unter den invasiven Karzinomen zeigten die gering differenzierten Formen mit 10,8 % (17/158) am häufigsten das Signalmuster. Bei mäßig differenzierten Karzinomen fand sich das Merkmal nur zu 2,9 % (6/207). Keines der gut differenzierten invasiven Karzinome stellte sich peripher hypointens und zentral signalintens dar (Tabelle 5.7).

Unter den hypointensen nicht-invasiven Karzinomen zeigte lediglich ein gut differenziertes DCIS das genannte Signalmuster. Weder mäßig noch gering differenzierte in situ Karzinome wiesen das Merkmal auf.

Tabelle 5.7: Grading und Signalmuster

Merkmal	invasive Karzinome				nicht-invasive Karzinome
	G1	G2	G3	Gx	G1
hypointens mit hyperintensem Zentrum	0,0 % (0/53)	2,9 % (6/207)	10,8 % (17/158)	0,0 % (0/1)	4,8 % (1/21)
hypointens	96,2 % (51/53)	92,3 % (191/207)	76,6 % (121/158)	100,0 % (1/1)	90,5 % (19/21)
Anzahl	53	207	158	1	21

G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: gering differenziert, Gx: undifferenziert

Unter den invasiven Karzinomen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen mäßig und gering differenzierten Befunden ($p=0,002$). Obgleich sich mäßig differenzierte Typen von gut differenzierten unterschieden, konnten keine Signifikanzen errechnet werden ($p=0,257$). Dagegen wurde eine signifikante Differenz zwischen gut und gering differenzierten invasiven Karzinomen festgestellt (Tabelle 5.8).

Tabelle 5.8: Statistische Auswertung: Grading und Signalmuster

Merkmal	p-Wert		
	invasive Karzinome		
	G1 vs. G2	G2 vs. G3	G1 vs. G3
hypointens vs. hypointens mit hyperintensem Zentrum	0,257	0,002	0,006

Einfluß der Tumorgroße auf das Signalmuster

Die erwähnten Tumornekrosen entstehen oft aufgrund der nicht mehr ausreichenden Nährstoffversorgung im Zentrum. Da dies insbesondere bei ausgedehnten, rasch an Größe zunehmenden Herdbefunden der Fall ist, vermuteten wir einen Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und dem Signalmuster „hypointens mit hyperintensem Zentrum“. Es fiel auf, daß pT3-Karzinome mit 14,3 % (2/14) am häufigsten mit diesem Signalmuster einhergingen (Tabelle 5.9). Befunde im pT2-Stadium wiesen zu 8,4 % (10/119) und jene im pT1-Stadium nur zu 4,5 % (13/292) ein signalreiches Zentrum bei hypointenser Umgebung auf.

Wie bereits erwähnt, zeigte nur ein in situ Karzinom (pTis) dieses Signalmuster.

Tabelle 5.9: Karzinomgröße und Signalmuster

Merkmal	pTis	pT1	pT2	pT3	pT4
hypointens und zentral hyperintens	1,4 % (1/71)	4,5 % (13/292)	8,4 % (10/119)	14,3 % (2/14)	0,0 % (0/15)
hypointens	93,0 % (66/71)	93,5 % (273/292)	89,1 % (106/119)	85,7 % (12/14)	100,0 % (15/15)
Anzahl	71	292	119	14	15

pT1: <2 cm, pT2: ≥ 2 cm, <5 cm, pT3: ≥ 5 cm, pT4: Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand und Haut, pTis: in situ Karzinom

Ogleich sich in der Merkmalsausprägung tendenzielle Unterschiede zwischen den einzelnen Größenstadien invasiver Karzinome abzeichneten, konnte hier keine Signifikanz ermittelt werden (Tabelle 5.10). Lediglich zwischen pTis- und pT2-Stadien fand sich eine signifikante Differenz ($p=0,044$).

Tabelle 5.10: Statistische Auswertung: Karzinomgröße und Signalmuster

Merkmal	p-Wert				
	pT1 vs. pT2	pT1 vs. pT3	pT1 vs. pT4	pT2 vs. pT3	pT2 vs. pT4
hypointens vs. hypointens und zentral hyperintens	0,090	0,150	0,507	0,379	0,283
	pT3 vs. pT4	pTis vs. pT1	pTis vs. pT2	pTis vs. pT3	pTis vs. pT4
hypointens vs. hypointens und zentral hyperintens	0,224	0,219	0,044	0,076	0,817

5.4 Zusatzbefunde im T2-gewichteten Bild

5.4.1 Tumorausläufer: Root-sign und Hook-sign

Das sogenannte Root-sign bezeichnet MR-morphologische Ausläufer, die „wurzelartig“ vom Herd ins umgebende Parenchym wachsen (Abb. 5.1). Dieses Merkmal ließen 76,8 % (338/440) der invasiven Karzinome erkennen. Invasiv duktales Karzinome zeigten zu 75,9 % (189/249) das Root-sign, wohingegen nur 57,1 % (12/21) der tubulären Karzinome die-

ses Merkmal aufwiesen. Besonders häufig waren Mischtyp-Karzinome mit dem Root-sign assoziiert (Tabelle 5.11).

Unter den in situ Karzinomen fand sich das Root-sign zu 35,2 % (25/71), wobei 43,5 % (20/46) der DCIS diesen Tumorausläufer aufwiesen. Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Merkmals Root-sign und der Invasivität ermitteln ($p < 0,001$).

Auch zwei der drei Metastasen wiesen diesen Tumorausläufer auf.

Alle Malignome betrachtet (invasive, nicht-invasive Karzinome und Metastasen), zeigten 71,0 % (365/514) der Herde das Root-sign.

Ein Ausläufer oder eine Ödemstraße wurden als Hook-sign bezeichnet, wenn diese den präpektoralen Fettsaum durchbrachen und den Kontakt zum Pektoralismuskel erkennen ließen (Abb. 5.2).

In vorliegender Studie traf dies für 38,0 % (167/440) aller invasiven Karzinome zu, wobei die höchsten Werte bei inflammatorischen Karzinomen (77,8 %) ermittelt wurden (Tabelle 5.11). Tubuläre Karzinome dagegen zeigten das Hook-sign nur zu 14,3 % (3/21).

Bei nicht-invasiven Karzinomen trat das Hook-sign zu 12,7 % (9/71) auf. Duktale in situ Karzinome nahmen einen Anteil von 17,4 % (8/46) ein. Nicht-invasive Karzinome unterschieden sich in der Ausprägung eines Hook-Ausläufers signifikant von invasiven ($p < 0,001$).

Bei zwei der drei Metastasen fand sich das Hook-sign.

Betrachtet man alle Malignombefunde (invasive, nicht-invasive Karzinome und Metastasen), so konnte dieses Merkmal bei 34,6 % (178/514) der Herde nachgewiesen werden. Insgesamt zeigten 75,5 % (388/514) aller Malignome ein Root-sign und/oder ein Hook-sign.

Tabelle 5.11: Root-sign und Hook-sign bei malignen Befunden

Malignome	Root-sign	Hook-sign
invasive Karzinome (n=440)		
duktal	75,9 % (189/249)	39,0 % (97/249)
lobulär	73,9 % (65/88)	43,2 % (38/88)
tubulär	57,1 % (12/21)	14,3 % (3/21)
medullär	75,0 % (3/4)	75,0 % (3/4)
muzinös	100,0 % (2/2)	0,0 % (0/2)
papillär	100,0 % (4/4)	75,0 % (3/4)
Mischtyp-Karzinome		
- duktal-lobulär	85,0 % (17/20)	35,0 % (7/20)
- atypisch muzinös	100,0 % (4/4)	25,0 % (1/4)
- partiell muzinös	100,0 % (2/2)	0,0 % (0/2)
- andere	84,0 % (21/25)	20,0 % (5/25)
Sonderformen		
- inflammatorisch	77,8 % (7/9)	77,8 % (7/9)
- M. Paget der Mamille	100,0 % (1/1)	0,0 % (0/1)
- neuroendokrin	100,0 % (4/4)	0,0 % (0/4)
- andere	100,0 % (7/7)	42,9 % (3/7)
	Σ 76,8 % (338/440)	Σ 38,0 % (167/440)
nicht-invasive Karzinome (n=71)		
Carcinomata in situ		
- duktal (DCIS)	43,5 % (20/46)	17,4 % (8/46)
- lobulär (LCIS)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
- DCIS+LCIS	100,0 % (5/5)	0,0 % (0/5)
nicht-inv. Morbus Paget	33,3 % (1/3)	0,0 % (0/1)
benigne Herde mit Übergang in		
- DCIS	9,1 % (1/11)	0,0 % (0/11)
- LCIS	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/1)
	Σ 35,2 % (25/71)	Σ 12,7 % (9/71)
Metastasen (n=3)		
	Σ 66,7 % (2/3)	Σ 66,7 % (2/3)
Malignome gesamt (n=514)		
	Σ 71,0 % (365/514)	Σ 34,6 % (178/514)

Unter den benignen Läsionen fand sich ein Root-sign zu 16,1 % (45/279), wobei Mastitiden mit 42,1 % (8/19) die höchsten Werte zeigten.

Dagegen konnte bei nur 4,7 % (13/279) aller benignen Herde ein Hook-sign beobachtet werden. Auch hier wiesen Entzündungen die höchsten Werte auf (Tabelle 5.12). Mastitiden exprimierten das Hook-sign zu 31,6 % (6/19).

Hinsichtlich beider Tumorausläufer konnte ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen (invasiven) Befunden ($p < 0,001$) festgestellt werden.

Für das Root-sign wurde eine Sensitivität von 71,0 % (365/514) und eine Spezifität von 83,9 % (234/279) ermittelt. Der positive Vorhersagewert betrug 89,0 % (365/410) und der negative Vorhersagewert 61,1 % (234/383). Dahingegen ergab sich für das Hook-sign eine Sensitivität von 34,6 % (178/514) bei einer Spezifität von 95,3 % (266/279). Der positive und der negative Vorhersagewert betrugen hier 93,2 % (178/191), respektive 44,2 % (266/602). Es wurde eine diagnostische Genauigkeit von 75,5 % für das Root-sign und von 56,0 % für das Hook-sign errechnet.

Tabelle 5.12: Root-sign und Hook-sign bei benignen Befunden

benigne Veränderungen	Root-sign	Hook-sign
Neoplasien (n=145)		
Fibroadenom	5,8 % (5/86)	1,2 % (1/86)
benigner Phylloides tumor	0,0 % (0/21)	4,8 % (1/21)
Papillom	21,1 % (8/38)	0,0 % (0/38)
	Σ 9,0 % (13/145)	Σ 1,4 % (2/145)
Entzündungen (n=23)		
Mastitis	42,1 % (8/19)	31,6 % (6/19)
Galaktophoritis	0,0 % (0/4)	0,0 % (0/4)
	Σ 34,8 % (8/23)	Σ 26,1 % (6/23)
Mastopathische Veränderungen (n=111)		
Radiäre Narbe	22,2 % (2/9)	0,0 % (0/9)
ADH	0,0 % (0/3)	0,0 % (0/3)
andere	22,2 % (22/99)	5,1 % (5/99)
	Σ 21,6 % (24/111)	Σ 4,5 % (5/111)
benigne Veränderungen gesamt (n=279)		
	Σ 16,1 % (45/279)	Σ 4,7 % (13/279)

Einfluß des Differenzierungsgrades auf Tumorausläufer

Bei der Untersuchung des Differenzierungsgrades ließ sich beobachten, daß gering differenzierte Befunde in zunehmendem Maße mit Root- oder Hook-Ausläufern assoziiert waren. Gut differenzierte invasive Karzinome wiesen zu 64,2 % (34/53) das Root-sign auf, während mäßig differenzierte zu 75,4 % (156/207) und gering differenzierte invasive Karzinome zu 78,5 % (124/158) dieses Merkmal zeigten (Tabelle 5.13).

Unter den in situ Karzinomen fand sich das Root-sign zu 35,2 % (25/71), wobei mäßig differenzierte Karzinome die höchsten Werte aufwiesen. 61,9 % (13/21) der gering, 65,0 % (13/20) der mäßig und nur 38,1 % (8/21) der gut differenzierten in situ Karzinome zeigten Root-Ausläufer.

Während 32,1 % (17/53) der gut differenzierten und 33,3 % (69/207) der mäßig differenzierten invasiven Karzinome das Hook-sign aufwiesen, konnte es bei 43,0 % (68/158) der gering differenzierten invasiven Karzinome gefunden werden (Tabelle 5.13).

Nur 4,8 % (1/21) der gut differenzierten, 10,0 % (2/20) der mäßig differenzierten und 19,0 % (4/21) der gering differenzierten nicht-invasiven Karzinome wiesen das Hook-sign auf.

Tabelle 5.13: Grading und Root- bzw. Hook-sign

Merkmal	invasive Karzinome			
	G1	G2	G3	Gx
Root-sign	64,2 % (34/53)	75,4 % (156/207)	78,5 % (124/158)	100,0 % (1/1)
Hook-sign	32,1 % (17/53)	33,3 % (69/207)	43,0 % (68/158)	0,0 % (0/1)
Anzahl	53	207	158	1
	in situ Karzinome			
	G1	G2	G3	Gx
Root-sign	38,1 % (8/21)	65,0 % (13/20)	61,9 % (13/21)	0,0 % (0/2)
Hook-sign	4,8 % (1/21)	10,0 % (2/20)	19,0 % (4/21)	0,0 % (0/2)
Anzahl	21	20	21	2

G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: gering differenziert, Gx: undifferenziert

Ogleich sich tendenziell Unterschiede zwischen den einzelnen Differenzierungsstufen in der Ausbildung des Root-signs abzeichneten, waren diese lediglich zwischen dem G1- und dem G3-Stadium invasiver Karzinombefunde ($p=0,033$) sowie zwischen G1- und G2-Stadien nicht-invasiver Karzinome ($p=0,016$) signifikant.

Bezüglich des Hook-signs unterschieden sich G2- von G3-Stadien invasiver Formen signifikant (Tabelle 5.14). Unter den in situ Karzinomen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Ausbildung des Hook-Ausläufers feststellen.

Tabelle 5.14: Statistische Auswertung: Grading und Root- bzw. Hook-sign

Merkmal in der T2-gewichteten Aufnahme	p-Wert		
	invasive Karzinome		
	G1 vs. G2	G2 vs. G3	G1 vs. G3
Root-sign	0,081	0,275	0,033
Hook-sign	0,501	0,034	0,100
Merkmal in der T2-gewichteten Aufnahme	in situ Karzinome		
	G1 vs. G2	G2 vs. G3	G1 vs. G3
	G1 vs. G2	G2 vs. G3	G1 vs. G3
Root-sign	0,016	0,247	0,129
Hook-sign	0,284	0,377	0,092

Einfluß des Lymphknotenstatus (pN) auf Tumorausläufer

Der postoperative Lymphknotenstatus erlaubt prognostisch wertvolle Hinweise. Dieses histologische Kriterium konnte bei 388 Karzinomfällen ermittelt werden. Ein pN0-Stadium ließ sich bei 274 Befunden feststellen. Unter diesen Karzinomen fand sich zu 70,4 % (193/274) das Root-sign und zu 28,8 % (79/274) das Hook-sign (Tabelle 5.15). Während bei Herden mit pN1-Stadium das Root-sign zu 82,5 % (85/103) zu beobachten war, trat das Hook-sign hier zu 44,7 % (46/103) auf. Malignome mit pN2-Stadium zeigten Root- und Hook-sign zu 90,9 % (10/11), respektive 45,5 % (5/11). Keine der untersuchten Patientinnen wies Lymphknotenmetastasen entlang der Arteria mammaria interna (pN3) auf. Für das Root-sign ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 33,0 % (95/288), ein negativer Vorhersagewert von 81,0 % (81/100). Die entsprechenden Vorhersagewerte für das Hook-sign lagen bei 39,2 % (51/130), respektive 75,6 % (195/258).

Tabelle 5.15: Lymphknotenstatus (pN) und Root- bzw. Hook-sign

Merkmal	pN0	pN1	pN2	pN1 und pN2 gesamt
Root-sign	70,4 % (193/274)	82,5 % (85/103)	90,9 % (10/11)	Σ 83,3 % (95/114)
Hook-sign	28,8 % (79/274)	44,7 % (46/103)	45,5 % (5/11)	Σ 44,7 % (51/114)
Anzahl	274	103	11	114

pN0: keine regionären Lymphknotenmetastasen, pN1: Metastasen in beweglichen

ipsilateralen Lymphknoten, pN2: Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten

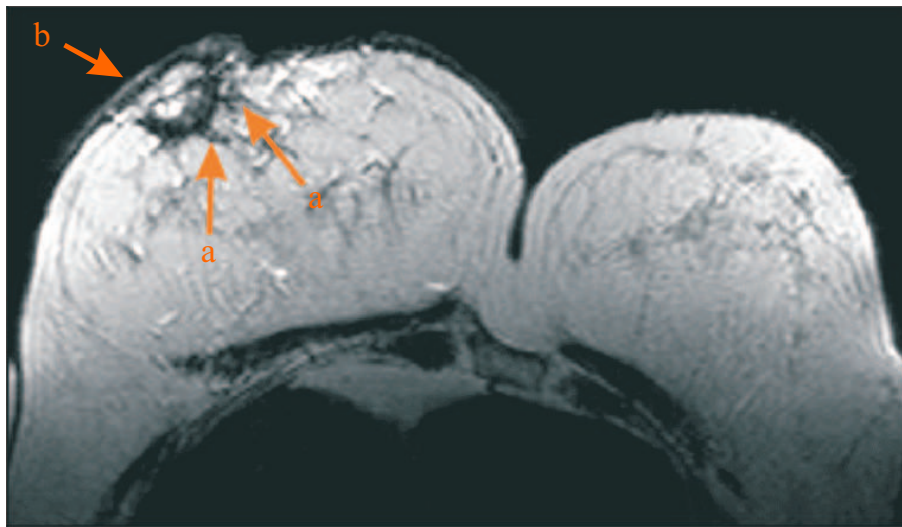
untereinander oder an andere Strukturen fixiert

Bezüglich beider Tumorausläufer konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Karzinomen im pN0- und denen im pN1-Stadium gesichert werden (Tabelle 5.16).

Tabelle 5.16: Statistische Auswertung: Lymphknotenstatus und Root- bzw. Hook-sign

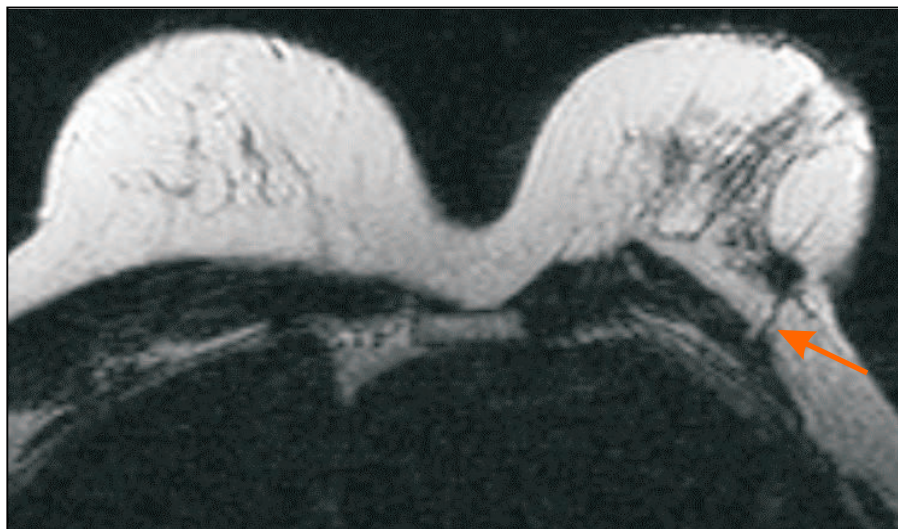
Merkmal	p-Wert			
	pN0 vs. pN1	pN1 vs. pN2	pN0 vs. pN2	pN0 vs. pN1 und pN2 gesamt
Root-sign	0,017	0,159	0,207	0,009
Hook-sign	0,002	0,610	0,189	0,001

Abbildung 5.1: Root-sign



Root-sign (a) bei invasiv duktalem Karzinom rechts (G3) mit zentraler Nekrose und Kutisverdickung (b)

Abbildung 5.2: Hook-sign



Hook-sign bei invasiv duktal-lobulärem Mischkarzinom links (G2)

5.4.2 Ödem

In der vorliegenden Studie wurde das bilateral diffuse Ödem aufgrund seiner wahrscheinlich systemischen Ursache (Hormone, Medikamente) vom unilateralen Ödem abgegrenzt. Die einzelnen Entitäten unterschieden sich in der Ausbildung eines unilateralen Ödems, wobei mehrheitlich der unilaterale perifokale Typ beobachtet wurde (Abb. 5.3).

Invasive Karzinome gingen zu 39,8 % (175/440) mit einem unilateralen perifokalen und zu 8,6 % (38/440) mit einem unilateralen diffusen Ödem einher (Tabelle 5.17). Besonders häufig wurde ein unilaterales perifokales Ödem bei invasiv duktalem Karzinomen (43,0 %) und bei papillären Karzinomen (75,0 %) beobachtet. Alle inflammatorischen Karzinome waren von einem Ödem umgeben. Zwei invasiv duktales Karzinome (G2), ein invasiv tubuläres Karzinom (G3) und ein inflammatorisches Karzinom (G3) wiesen zusätzlich ein präpektoriales Ödem auf (Abb. 5.4).

In situ Karzinome waren zu 21,1 % (15/71) von einem Ödem umgeben, wobei ein unilaterales perifokales zu 11,3 % (8/71) und ein unilaterales diffuses Ödem zu 4,2 % (3/71) auftraten. Duktales in situ Karzinome zeigten dabei ein perifokales in 15,2 % (7/46) und ein diffuses Ödem in nur 2,2 % (1/46) der Fälle. Nicht-invasive Karzinome unterschieden sich in der Ausbildung eines Ödems signifikant von invasiven Karzinomen, was sowohl für das unilaterale perifokale Ödem ($p < 0,001$) als auch für das unilaterale diffuse Ödem ($p = 0,002$) zutraf.

Nur eine von drei Metastasen wies ein perifokales Ödem auf.

Insgesamt waren 43,8 % (225/514) aller Malignombefunde (invasive, nicht-invasive Karzinome und Metastasen) mit einem unilateralen Ödem assoziiert.

Im Hinblick auf die Fragestellung ist in der Tabelle das bilaterale Ödem nicht aufgeführt.

Tabelle 5.17: Ödemausprägung bei malignen Befunden

Malignome	unilaterales Ödem		kein Ödem
	perifokal	diffus	
invasive Karzinome (n=440)			
duktal	43,0 % (107/249)	8,4 % (21/249)	35,3 % (88/249)
lobulär	35,2 % (31/88)	10,2 % (9/88)	42,0 % (37/88)
tubulär	23,8 % (5/21)	0,0 % (0/21)	42,9 % (9/21)
medullär	50,0 % (2/4)	0,0 % (0/4)	50,0 % (2/4)
muzinös	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)	100,0 % (2/2)
papillär	75,0 % (3/4)	0,0 % (0/4)	25,0 % (1/4)
Mischtyp-Karzinome			
- duktal-lobulär	40,0 % (8/20)	0,0 % (0/20)	40,0 % (8/20)
- atypisch muzinös	25,0 % (1/4)	25,0 % (1/4)	0,0 % (0/4)
- partiell muzinös	100,0 % (2/2)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
- andere	32,0 % (8/25)	4,0 % (1/25)	52,0 % (13/25)
Sonderformen			
- inflammatorisch	44,4 % (4/9)	55,6 % (5/9)	0,0 % (0/9)
- M. Paget der Mamille	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/1)	100,0 % (1/1)
- neuroendokrin	25,0 % (1/4)	0,0 % (0/4)	75,0 % (3/4)
- andere	42,9 % (3/7)	14,3 % (1/7)	14,3 % (1/7)
	Σ 39,8 % (175/440)	Σ 8,6 % (38/440)	Σ 37,5 % (165/440)
nicht-invasive Karzinome (n=71)			
Carcinomata in situ			
- duktal (DCIS)	15,2 % (7/46)	2,2 % (1/46)	76,1 % (35/46)
- lobulär (LCIS)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)	100,0 % (5/5)
- DCIS+LCIS	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)	100,0 % (5/5)
nicht-inv. Morbus Paget	0,0 % (0/3)	66,7 % (2/3)	33,3 % (1/3)
benigne Herde mit			
- DCIS	9,1 % (1/11)	0,0 % (0/11)	81,8 % (9/11)
- LCIS	0,0 % (0/1)	0,0 % (0/1)	100,0 % (1/1)
	Σ 11,3 % (8/71)	Σ 4,2 % (3/71)	Σ 78,9 % (56/71)
Metastasen (n=3)			
	Σ 33,3 % (1/3)	Σ 0,0 % (0/3)	Σ 66,7 % (2/3)
Malignome gesamt (n=514)			
	Σ 35,8 % (184/514)	Σ 8,0 % (41/514)	Σ 43,4 % (223/514)

In der Ausbildung eines unilateralen Ödems unterschieden sich invasive Karzinome signifikant von benignen Herden, die nur in 10,0 % (28/279) der Fälle dieses Merkmal aufwiesen ($p < 0,001$). Dabei entfielen 6,8 % (19/279) auf ein unilaterales perifokales und 3,2 % (9/279) auf ein unilaterales diffuses Ödem. Entzündungen waren anteilmäßig am häufigsten mit einem Ödem assoziiert (Tabelle 5.18), wobei Mastitiden das Merkmal zu 31,6 % (6/19) und Galaktophoritiden zu 50,0 % (2/4) beobachten ließen. In der Gruppe der Neoplasien zeigten Phylloides tumoren zu 9,5 % (2/21) und Papillome zu 7,9 % (3/38) ein perifokales Ödem.

Bei keinem benignen Befund konnte ein präpektoriales Ödem festgestellt werden.

Tabelle 5.18: Ödemausprägung bei benignen Befunden

benigne Veränderungen	unilaterales Ödem		kein Ödem
	perifokal	diffus	
Neoplasien (n=145)			
Fibroadenom	1,2 % (1/86)	1,2 % (1/86)	90,7 % (78/86)
Phylloides tumor	9,5 % (2/21)	4,8 % (1/21)	76,2 % (16/21)
Papillom	7,9 % (3/38)	0,0 % (0/38)	71,1 % (27/38)
	Σ 4,1 % (6/145)	Σ 1,4 % (2/145)	Σ 83,4 % (121/145)
Entzündungen (n=23)			
Mastitis	21,1 % (4/19)	10,5 % (2/19)	52,6 % (10/19)
Galaktophoritis	25,0 % (1/4)	25,0 % (1/4)	25,0 % (1/4)
	Σ 21,7 % (5/23)	Σ 13,0 % (3/23)	Σ 47,8 % (11/23)
Mastopathische Veränderungen (n=111)			
Radiäre Narbe	0,0 % (0/9)	0,0 % (0/9)	88,9 % (8/9)
ADH	0,0 % (0/3)	0,0 % (0/3)	100,0 % (3/3)
andere	8,1 % (8/99)	4,0 % (4/99)	75,8 % (75/99)
	Σ 7,2 % (8/111)	Σ 3,6 % (4/111)	Σ 77,5 % (86/111)
benigne Veränderungen gesamt (n=279)			
	Σ 6,8 % (19/279)	Σ 3,2 % (9/279)	Σ 78,1 % (218/279)

Einfluß des Differenzierungsgrades auf die Ödemausbildung

Ein weiterer Zusammenhang wurde zwischen Differenzierungsgrad und Ödemausprägung vermutet, wobei sich das Grading nur bei 419 der 440 invasiven, respektive 64 der 71 in situ Karzinome ermitteln ließ.

Unter den invasiven Karzinomen zeigten 18,9 % (10/53) der gut differenzierten Befunde

ein unilaterales perifokales Ödem. Mäßig differenzierte invasive Karzinome wiesen dagegen zu 33,8 % (70/207) und gering differenzierte Karzinome zu 51,3 % (81/158) ein unilaterales perifokales Ödem auf (Tabelle 5.19).

Unter den in situ Karzinomen zeigten nur ein gering differenzierter Herd (4,8 %) und vier mäßig differenzierte Befunde (20,0 %) ein unilaterales perifokales Ödem. Keines der gut differenzierten in situ Karzinome war mit dieser Ödemformation assoziiert.

Tabelle 5.19: Differenzierungsgrad und Ödem

Merkmal		invasive Karzinome			
		G1	G2	G3	Gx
unilat. Ödem	perifokal	18,9 % (10/53)	33,8 % (70/207)	51,3 % (81/158)	100,0 % (1/1)
	diffus	1,9 % (1/53)	5,3 % (11/207)	13,9 % (22/158)	0,0 % (0/1)
gesamt		20,8 % (11/53)	39,1 % (81/207)	65,2 % (103/158)	100,0 % (1/1)
kein Ödem		56,6 % (30/53)	44,4 % (92/207)	24,1 % (38/158)	0,0 % (0/1)
Anzahl		53	207	158	1
Merkmal		in situ Karzinome			
		G1	G2	G3	Gx
unilat. Ödem	perifokal	0,0 % (0/21)	20,0 % (4/20)	4,8 % (1/21)	0,0 % (0/2)
	diffus	4,8 % (1/21)	5,0 % (1/20)	0,0 % (0/21)	0,0 % (0/2)
gesamt		4,8 % (1/21)	25,0 % (5/20)	4,8 % (1/21)	0,0 % (0/2)
kein Ödem		85,7 % (18/21)	70,0 % (14/20)	85,7 % (18/21)	100,0 % (2/2)
Anzahl		21	20	21	2

G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: gering differenziert, Gx: undifferenziert

Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad invasiver Karzinome und dem Merkmal Ödem. Insbesondere traf das auf den unilateralen perifokalen Typ zu (Tabelle 5.20). Keine Signifikanz konnte zwischen invasiven G1- und G2-Formen bezüglich des Merkmals „unilaterales diffuses Ödem“ nachgewiesen werden.

Die einzelnen Differenzierungsstufen der in situ Karzinome unterschieden sich weder in der Ausbildung eines unilateralen perifokalen noch in der eines unilateralen diffusen Ödems signifikant. Da gering differenzierte in situ Karzinome insgesamt seltener ein Ödem zeigten als mäßig differenzierte, ist der mit dem einseitigen exakten Fisher-Test errechnete p-Wert nicht geeignet. Begründet wird das durch die Tatsache, daß der einseitige Test dann verwendet wird, wenn nur **eine** Abweichungsrichtung möglich ist oder interessiert. Wir gingen davon aus, daß die Häufigkeit einer Ödemausbildung mit geringerem Differen-

zierungsgrad ansteigt. Diese Voraussetzung war nicht immer erfüllt. Es ist anzumerken, daß hinsichtlich des Merkmals Ödem die p-Werte „G1 vs. G2“ und „G2 vs. G3“ trotz gleicher Fallzahlen variierten, was sich dadurch erklärt, daß gerichtet getestet wurde.

Tabelle 5.20: Statistische Auswertung: Grading und Ödem

invasive Karzinome		p-Wert		
Merkmal		G1 vs. G2	G2 vs. G3	G1 vs. G3
unilaterales Ödem	perifokal	0,040	<0,001	<0,001
	diffus	0,183	<0,001	<0,001
gesamt		0,023	<0,001	<0,001
nicht-invasive Karzinome		p-Wert		
Merkmal		G1 vs. G2	G2 vs. G3	G1 vs. G3
unilaterales Ödem	perifokal	0,052	0,279	0,270
	diffus	0,695	0,455	0,514
gesamt		0,090	0,182	0,520

Einfluß der Tumorgroße auf die Ödemausbildung

Es wurde vermutet, daß die Größenausdehnung eines Malignoms einen wesentlichen Beitrag zur Ödemausbildung leistet. Bei allen Karzinombefunden konnte ein pT-Stadium ermittelt werden. Tumoren bis zu einer Größe von 2 cm (pT1) waren zu 33,6 % (98/292) von einem unilateralem perifokalem Ödem umgeben. Unter den Befunden zwischen 2 cm und 5 cm (pT2-Stadium) ließ sich zu 56,3 % (67/119) ein unilaterales perifokales Ödem nachweisen. Bei Karzinomen in der Größenordnung von mehr als 5 cm (pT3 und pT4) trat tendenziell häufiger ein unilaterales diffuses Ödem auf (Tabelle 5.21). Tumoren im pT3-Stadium zeigten zu 50,0 % (7/14) ein unilaterales perifokales und zu 14,3 % (2/14) ein unilaterales diffuses Ödem. Karzinome im pT4-Stadium waren nur noch zu 26,7 % (4/15) von einem unilateralem perifokalem Ödem umgeben, entwickelten aber zu 40,0 % (6/15) ein unilaterales diffuses Ödem. Dagegen gingen pTis-Stadien mehrheitlich (78,9 %) ohne eine ödematöse Veränderung einher.

Tabelle 5.21: Tumorgröße und Ödem

Merkmal		pTis	pT1	pT2	pT3	pT4
unilaterales Ödem	perifokal	11,3 % (8/71)	33,6 % (98/292)	56,3 % (67/119)	50,0 % (7/14)	26,7 % (4/15)
	diffus	4,2 % (3/71)	5,8 % (17/292)	10,1 % (12/119)	14,3 % (2/14)	40,0 % (6/15)
gesamt		15,5 % (11/71)	39,4 % (115/292)	66,4 % (79/119)	64,3 % (9/14)	66,7 % (10/15)
kein Ödem		78,9 % (56/71)	44,9 % (131/292)	23,5 % (28/119)	21,4 % (3/14)	26,7 % (4/15)
Anzahl		71	292	119	14	15

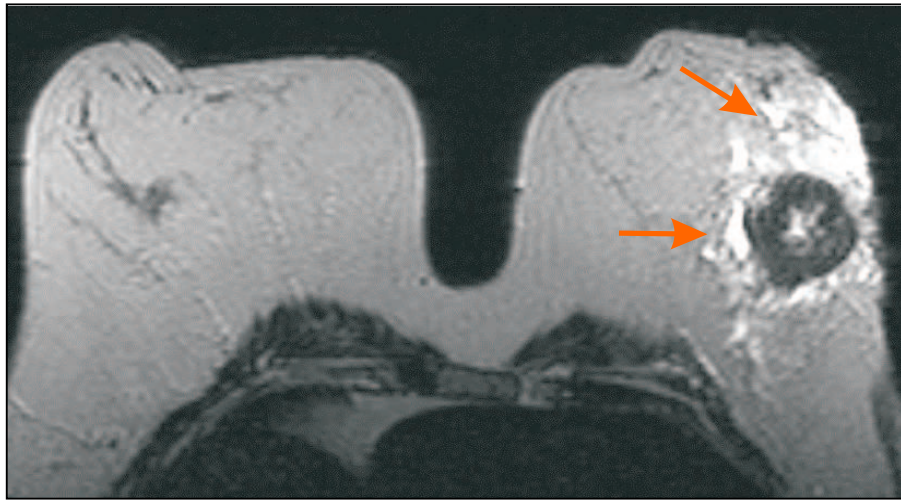
pT1: <2 cm, pT2: ≥ 2 cm, <5 cm, pT3: ≥ 5 cm, pT4: Tumor jeder Größe
mit Ausdehnung auf Brustwand und Haut, pTis: in situ Karzinom

Signifikante Differenzen fanden sich in der unilateralen Ödemausbildung zwischen pT1- und pT2-Stadien. In situ Karzinome (pTis) unterschieden sich in der Ausprägung eines unilateralen perifokalen Ödems signifikant von pT1-, pT2- und pT4-Stadien (Tabelle 5.22).

Tabelle 5.22: Statistische Auswertung: Tumorgröße und Ödem

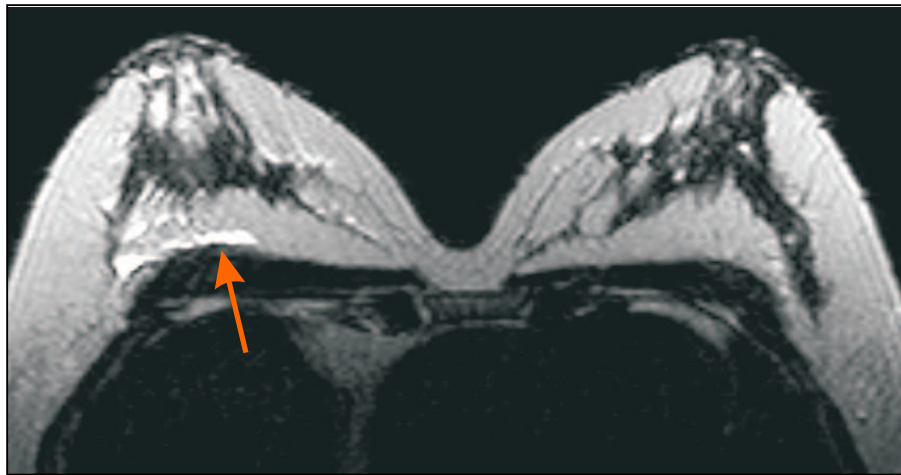
Merkmal		p-Wert				
		pT1 vs. pT2	pT1 vs. pT3	pT1 vs. pT4	pT2 vs. pT3	pT2 vs. pT4
unilaterales Ödem	perifokal	<0,001	0,081	0,632	0,637	0,154
	diffus	0,005	0,117	<0,001	0,515	0,091
gesamt		<0,001	0,049	0,092	0,594	0,501
		pT3 vs. pT4	pTis vs. pT1	pTis vs. pT2	pTis vs. pT3	pTis vs. pT4
unilaterales Ödem	perifokal	0,268	<0,001	<0,001	0,632	<0,001
	diffus	0,427	0,056	<0,001	<0,001	0,029
gesamt		0,550	<0,001	<0,001	0,092	<0,001

Abbildung 5.3: Perifokales Ödem



Perifokales Ödem bei invasiv duktalem Karzinom (G3) links

Abbildung 5.4: Präpektoriales Ödem



Präpektoriales Ödem bei invasiv duktalem Karzinom (G2) rechts

Einfluß der Hormonersatztherapie auf die Ödemausbildung

171 Patientinnen unterzogen sich zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung einer Hormonersatztherapie (HRT). In dieser Gruppe vermuteten wir, bedingt durch den Einfluß exogen zugeführter Hormone, eine verstärkte, insbesondere bilaterale diffuse Ödemausbildung. Tatsächlich fanden sich bei HRT-Patientinnen häufiger MR-morphologische Ödemzeichen. Zu 28,7 % (49/171) stellte sich ein unilaterales perifokales und zu 4,7 % (8/171) ein unilaterales diffuses Ödem dar (Tabelle 5.23). Das bilaterale diffuse Ödem trat mit 16,4 % (28/171) signifikant häufiger bei Patientinnen unter HRT auf. Auch in der Ausbildung eines unilateralen perifokalen Ödems konnte statistisch ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Herde von Patientinnen ohne Hormontherapie zeigten zu 24,0 % (155/645) ein unilaterales perifokales Ödem sowie zu 6,2 % (40/645) ein unilaterales diffuses Ödem. Ein bilaterales diffuses Ödem wiesen nur 11,8 % (76/645) der Herde auf. Somit ließen insgesamt 42,0 % (271/645) der Befunde in dieser Gruppe ein Ödem erkennen.

Tabelle 5.23: Hormonersatztherapie und Ödemausbildung

Merkmal			mit Hormonsubstitution	ohne Hormonsubstitution	p-Wert
Ödem	unilateral	perifokal	28,7 % (49/171)	24,0 % (155/645)	0,069
		diffus	4,7 % (8/171)	6,2 % (40/645)	0,431
	bilateral	diffus	16,4 % (28/171)	11,8 % (76/645)	<0,001
	gesamt		49,7 % (85/171)	42,0 % (271/645)	0,059
kein Ödem			50,3 % (86/171)	58,0 % (374/645)	

5.5 Vergleich diagnostischer Wertigkeiten: T1- vs. T2-Wichtung

Es konnte festgestellt werden, daß sich für die Signalintensität im T2-gewichteten Bild eine höhere Sensitivität auf Kosten einer geringeren Spezifität ergab, maßgeblich bedingt durch den hohen Anteil hypointenser maligner und benignen Herde. Die überlegene diagnostische Genauigkeit der Anreicherungscharakteristik erklärt sich durch die relativ hohe Spezifität der kinetischen Kriterien.

Die Signalintensität in der T2-gewichteten Aufnahme zeigte einen vergleichsweise höheren negativen Vorhersagewert. Im Besonderen traf dies für nicht-invasive Karzinome zu (Tabelle 5.24).

Tabelle 5.24: Spezifität und Sensitivität ausgewählter Tumorkriterien

		T1-Wichtung: Kinetik	T2-Wichtung: Signalintensität
		Wash-out/Plateau	hypointens
invasive Karzinome	Sensitivität	93,2 % (410/440)	98,2 % (432/440)
	Spezifität	59,1 % (165/279)	22,9 % (64/279)
	positiver Vorhersagewert	78,2 % (410/524)	66,7 % (432/648)
	negativer Vorhersagewert	84,6 % (165/195)	86,50 % (64/74)
	diagnostische Genauigkeit	80,0 %	69,0 %
nicht-invasive Karzinome	Sensitivität	70,4 % (50/71)	94,4 % (67/71)
	Spezifität	59,1 % (165/279)	22,9 % (64/279)
	positiver Vorhersagewert	30,5 % (50/164)	81,7 % (67/82)
	negativer Vorhersagewert	88,7 % (165/186)	94,1 % (64/68)
	diagnostische Genauigkeit	61,4 %	37,4 %

Die subtile Gegenüberstellung von Merkmalen der T1-gewichteten mit denen der T2-gewichteten Technik zeigte, daß die Atypische Duktale Hyperplasie im Unterschied zu invasiven und nicht-invasiven Karzinomen in beiden Scans nur einen geringen Anteil an malignomtypischen Charakteristika aufwies (Tabelle 5.25).

Tabelle 5.25: Malignomkriterien bei Karzinomen und ADH

Merkmal		invasive Karzinome	in situ Karzinome	ADH
T1-w	Wash-out	74,1 % (326/440)	46,5 % (33/71)	33,3 % (1/3)
	Plateau	19,1 % (84/440)	23,9 % (17/71)	0,0 % (0/3)
	Wash-out/Plateau	93,2 % (410/440)	70,4 % (50/71)	33,3 % (1/3)
T2-w	hypointens	98,2 % (432/440)	94,4 % (67/71)	66,7 % (2/3)
	unilat. perifokales Ödem	39,8 % (175/440)	11,3 % (8/71)	0,0 % (0/3)
	Root-sign	76,8 % (338/440)	35,2 % (25/71)	0,0 % (0/3)
	Hook-sign	38,0 % (167/440)	12,7 % (9/71)	0,0 % (0/3)

Im Vergleich von invasiven mit in situ Karzinomen konnte hinsichtlich des Merkmals Plateau-Effekt keine signifikante Differenz festgestellt werden (Tabelle 5.26). Dagegen unterschieden sich nicht-invasive von invasiven Karzinomen bezüglich des Wash-out-Phänomens signifikant. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Invasivität und der Signalintensität im T2-gewichteten Bild ($p=0,114$). Während sich nur ein in situ Karzinom (1,5 %) hypointens mit hyperintensem Zentrum darstellte, fand sich dieses Signalmuster bei 5,8 % (25/432) der invasiven Karzinome. In den Merkmalen Root- bzw. Hook-sign unterschieden sich invasive von in situ Karzinomen signifikant. Verglichen mit nicht-invasiven zeigten invasive Karzinome außerdem signifikant häufiger eine Ödem-bildung. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n=3$) läßt die statistische Berechnung keine Aussage zur Abgrenzung der Atypischen Duktalen Hyperplasie von anderen Entitäten zu.

Tabelle 5.26: Statistische Auswertung: Malignomkriterien bei Karzinomen und ADH

Merkmal		p-Wert		
		invasive vs. in situ Karzinome	in situ Karzinome vs. ADH	invasive Karzinome vs. ADH
T1-w	Wash-out	<0,001	0,562	0,162
	Plateau	0,259	0,451	0,526
	Wash-out/Plateau	<0,001	0,226	0,012
T2-w	hypointens	0,114	0,192	0,076
	unilat. perifokales Ödem	<0,001	0,679	0,126
	Root-sign	<0,001	0,403	0,063
	Hook-sign	<0,001	0,666	0,236

5.6 Falsch negative Befunde - Ausprägung der T2-Merkmale

Die Malignitätskriterien bestehen heute vorwiegend aus kinetischen und morphologischen Daten der T1-Wichtung. Inwieweit die Signalintensität und die Zusatzkriterien im T2-gewichteten Bild einen Nutzen bringen, sollte anhand der Auswertung falsch negativer Befunde ermittelt werden. In der Untersuchung wurden 16 von 440 invasiven und sieben von 71 in situ Karzinomen falsch negativ eingeordnet. Eine Übersicht (Tabelle 5.27) gibt Auskunft über die Entitäten der falsch negativ bewerteten Karzinome.

Tabelle 5.27: Falsch negative Befunde

Malignome	falsch negativ (n=23)
invasiv duktales Karzinom	2,8 % (7/249)
invasiv lobuläres Karzinom	5,7 % (5/88)
invasiv tubuläres Karzinom	4,8 % (1/21)
invasiv medulläres Karzinom	25,0 % (1/4)
invasiv muzinöses Karzinom	50,0 % (1/2)
invasiv endokrines Karzinom	25,0 % (1/4)
DCIS	10,9 % (5/46)
LCIS	40,0 % (2/5)

Eine malignomtypische Kontrastmittelkinetik zeigten 62,5 % (10/16) der invasiven und 28,6 % (2/7) der nicht-invasiven falsch negativ bewerteten Karzinome. Dem stand bei richtig positiv beurteilten Karzinomen ein Anteil von 94,3 % (400/424) der invasiven und 75,0 % (48/64) der nicht-invasiven Fälle gegenüber.

Falsch negativ bewertete invasive Karzinome stellten sich im T2-Scan zu 12,5 % (2/16) hyperintens dar, wogegen dies bei richtig bewerteten zu 1,4 % (6/424) der Fall war. Signalarm waren 85,7 % (6/7) der falsch negativ und 95,3 % (61/64) der richtig positiv bewerteten in situ Karzinome. Das Root-sign wiesen 75,0 % (12/16) der falsch negativ und 76,9 % (326/424) der richtig positiv beurteilten invasiven Befunde auf (Tabelle 5.28). Keines der falsch negativ bewerteten in situ Karzinome zeigte Tumorausläufer, wohingegen richtig positive Befunde das Root-sign zu 39,1 % (25/64) und das Hook-sign zu 14,3 % (9/64) erkennen ließen. Falsch negativ beurteilte invasive Herde gingen in 25,0 % (4/16) der Fälle mit einem Hook-sign einher, während richtig bewertete Karzinome diesen Ausläufertyp zu 38,4 % (163/424) zeigten. MR-tomographisch konnte ein unilaterales

perifokales Ödem bei 18,8 % (3/16) aller falsch negativ beurteilten invasiven Karzinome beobachtet werden. Dagegen wiesen 40,6 % (172/424) der richtig positiv bewerteten invasiven Befunde diese Ödemformation auf. Keines der falsch negativ befundeten nicht-invasiven Karzinome war von einem unilateralen perifokalen Ödem umgeben.

Tabelle 5.28: Kriterien bei falsch negativen Befunden

Merkmal	invasive Karzinome		nicht-invasive Karzinome	
	richtig positiv	falsch negativ	richtig positiv	falsch negativ
hypointens im T2-Bild	98,6 % (418/424)	87,5 % (14/16)	95,3 % (61/64)	85,7 % (6/7)
Root-sign	76,9 % (326/424)	75,0 % (12/16)	39,1 % (25/64)	0,0 % (0/7)
Hook-sign	38,4 % (163/424)	25,0 % (4/16)	14,3 % (9/64)	0,0 % (0/7)
unilat. perifokales Ödem	40,6 % (172/424)	18,8 % (3/16)	12,5 % (8/64)	0,0 % (0/7)
Wash-out/Plateau	94,3 % (400/424)	62,5 % (10/16)	75,0 % (48/64)	28,6 % (2/7)

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen falsch negativen und richtig positiven Befunden invasiver Karzinome ließen sich bei den Merkmalen Wash-out-/Plateau-Phänomen, unilaterales perifokales Ödem und Signalintensität im T2-gewichteten Bild feststellen (Tabelle 5.29). Unter den nicht-invasiven Karzinomen unterschieden sich falsch negative von falsch positiven lediglich in der dynamischen Kontrastmittelanreicherung signifikant.

Tabelle 5.29: Statistische Auswertung: Kriterien bei falsch negativen Befunden

Merkmal	p-Wert	
	invasive Karzinome	nicht-invasive Karzinome
	richtig positiv vs. falsch negativ	richtig positiv vs. falsch negativ
hypointens im T2-Bild	0,046	0,346
Root-sign	0,229	0,386
Hook-sign	0,403	0,358
unilat. perifokales Ödem	0,043	0,373
Wash-out/Plateau	<0,001	0,021

5.7 Falsch positive Befunde - Ausprägung der T2-Merkmale

Histologisch wurden 279 benigne Veränderungen verifiziert, wobei die MR-Diagnostik in 197 Fällen einen richtig negativen Befund ermittelte. Tabelle 5.30 zeigt eine Übersicht der 82 falsch positiven Befunde. Radiäre Narben, Papillome und Entzündungen führten vergleichsweise oft zu falsch positiven Bewertungen.

Tabelle 5.30: Falsch positive Befunde

Benigne Befunde	falsch positiv (n=82)
Fibroadenom	11,6 % (10/86)
Phylloides tumor	14,3 % (3/21)
Papillom	42,1 % (16/38)
Radiäre Narbe	44,4 % (1/9)
Mastitis	31,6 % (6/19)
Galaktophoritis	50,0 % (2/4)
ADH	33,3 % (1/3)
sonstige benigne Befunde	40,4 % (40/99)

Insgesamt zeigten falsch positive Befunde häufiger ein malignomtypisches Verhalten als richtig negative. Im T2-gewichteten Bild stellten sich 91,5 % (75/82) der falsch positiven Herde signalarm dar. Im T1-gewichteten Scan reicherten diese Herde häufig malignomtypisch an (69,5 %). Dagegen waren 71,1 % (140/197) der richtig negativen Befunde hypointens (T2-w) und ließen zu 28,9 % (57/197) einen Plateau- bzw. einen Wash-out-Effekt (T1-w) beobachten. Ein Hook-sign fiel bei 6,1 % (5/82) der falsch positiven Befunde und bei 4,1 % (8/197) der richtig negativ beurteilten Fälle auf (Tabelle 5.31).

Tabelle 5.31: Kriterien bei falsch positiven Befunden

Merkmal	richtig negativ	falsch positiv
hypointense Signalintensität in der T2-Wichtung	71,1 % (140/197)	91,5 % (75/82)
Root-sign	6,6 % (13/197)	39,0 % (32/82)
Hook-sign	4,1 % (8/197)	6,1 % (5/82)
unilaterales perifokales Ödem	6,1 % (12/197)	8,5 % (7/82)
Wash-out/Plateau	28,9 % (57/197)	69,5 % (57/82)

Signifikante Differenzen fanden sich bei den Merkmalen Root-sign, hypointenses Signal und Wash-out- bzw. Plateau-Phänomen. Obgleich sich beide Gruppen in der Ausprägungshäufigkeit der Merkmale Hook-sign und perifokales Ödem unterschieden, konnte keine Signifikanz ermittelt werden (Tabelle 5.32).

Tabelle 5.32: Statistische Auswertung: Kriterien bei falsch positiven Befunden

Merkmale	p-Wert
	richtig negativ vs. falsch positiv
hypointense Signalintensität in der T2-Wichtung	<0,001
Root-sign	<0,001
Hook-sign	0,325
unilaterales perifokales Ödem	0,268
Wash-out/Plateau	<0,001

5.8 Vergleich besonderer Entitäten

5.8.1 Myxoides Fibroadenom vs. muzinöses Karzinom

Eine Sonderrolle unter den malignen Befunden nehmen muzinöse Karzinome und Mischtypen mit muzinösen Anteilen ein. In dieser Studie wurden zwei muzinöse Karzinome sowie sechs Mischtypen untersucht, vier von ihnen waren atypisch muzinös (invasiv duktal mit muzinöser Komponente). Einer der beiden rein muzinösen Befunde stellte sich hyperintens im T2-Bild dar, während der zweite zumindest teilweise hyperintens war. Von den sechs untersuchten partiell muzinösen Karzinomen (vier atypisch muzinöse und zwei invasiv lobuläre mit Muzinbildung) war eines vollständig und zwei partiell signalreich. Drei weitere Fälle zeigten ein hypointenses Signal im T2-Scan.

Unter den 86 histologisch verifizierten Fibroadenomen konnten zwei myxoide Fibroadenome bestimmt werden. Eines von ihnen stellte sich im T2-Scan signalarm und das andere signalreich dar. In der Kinetik der T1-gewichteten Aufnahme wies eines der beiden muzinösen Karzinome einen Plateau-Effekt auf, während das andere kontinuierlich anreichtete. Alle partiell muzinösen Karzinome zeigten einen Wash-in-Effekt, wobei im weiteren Zeitverlauf bei 83,3 % (5/6) ein Wash-out-Phänomen und bei 16,7 % (1/6) ein Plateau-Effekt beobachtet wurde. Beide myxoiden Fibroadenome reicherten dagegen kontinuierlich an.

Die Größenverhältnisse beider Entitäten waren sehr verschieden (Tabelle 5.33). Während myxoides Fibroadenome mit 12 mm und 10 mm im Durchmesser vergleichsweise klein waren, konnte bei muzinösen Karzinomen eine Größenausdehnung von 15 mm bis 60 mm erfaßt werden. Septen stellten sich MR-tomographisch bei 25,0 % (2/8) der muzinösen (bzw. partiell muzinösen) Karzinome und einem der beiden myxoiden Fibroadenome dar. Auch bei der Betrachtung des Patientinnenalters fielen Differenzen auf. Das Alter der beiden Patientinnen mit myxoidem Fibroadenom betrug 43,5 Jahre und 31,1 Jahre. Die untersuchten Frauen mit muzinösem Karzinom waren zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung 60,4 Jahre und 63,4 Jahre alt. Ebenso war das Alter jener Patientinnen mit partiell muzinösen Karzinomen durchschnittlich höher als das der erstgenannten Vergleichsgruppe (Tabelle 5.33). Eine valide statistische Aussage konnte aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht getroffen werden.

Tabelle 5.33: Myxoides Fibroadenom vs. muzinöses Karzinom

Entität	Anzahl	Größe in mm				Durchschnittsgröße in mm	Durchschnittsalter in Jahren
myxoides Fibroadenom	2	12	10			11	37,3
muzinöses Karzinom	2	20	18			19	61,9
atypisch muzinöses Karzinom	4	60	24	25	15	31	63,4
Mischtypen mit muzinöser Komponente	2	30	20			25	58,5

In der Annahme, daß ein Wash-in-Effekt hinweisend auf eine myxoides Komponente sei, wurden alle Fibroadenome genauer betrachtet. Da der histopathologische Übergang von „myxoid“ zu „fibrös“ fließend ist, zeigen viele Fibroadenome sowohl myxoides als auch fibröse Anteile. In unserer Arbeit wiesen 24,2 % (21/86) der Fibroadenome einen Wash-in-Effekt auf. Diese 21 Herde waren vergleichsweise klein (16,4 mm). Überdies waren Patientinnen mit rasch anreichernden Fibroadenomen (Wash-in-Effekt) durchschnittlich jünger (39,7 Jahre \pm 13,1 Jahre), als Frauen mit langsam kontinuierlich anreichernden Herden (46,2 Jahre \pm 11,9 Jahre).

5.8.2 Mastitis vs. inflammatorisches Karzinom

In der Studie wurden 19 Mastitiden untersucht. Klinisch geht dieses Krankheitsbild mit einer Hautverdickung, einer Rötung, einer Erwärmung, einem Ödem und einer dadurch verursachten Schwellung der Brust einher. In der Gruppe der benignen Veränderungen stellten sie zusammen mit Galaktophoritiden die häufigste MR-morphologische Ödemursache dar (Abb. 5.5). Mastitiden zeigten ein unilaterales perifokales Ödem zu 21,1 % (4/19), ein unilaterales diffuses Ödem zu 10,5 % (2/19). In den T2-gewichteten Aufnahmen stellte sich dieses Krankheitsbild zu 73,7 % (14/19) hypointens dar (Tabelle 5.34). Fast die Hälfte aller Mastitiden (9/19) reicherte kontinuierlich Kontrastmittel an. Dennoch fand sich zu 26,3 % (5/19) ein Plateau-Phänomen und bei weiteren fünf Befunden ein Wash-out-Effekt. Bei 31,6 % (6/19) der Mastitiden war das Hook-sign, bei 42,1 % (8/19) der Fälle das Root-sign zu beobachten (Tabelle 5.34). Eine Kutisverdickung fand sich bei 15,8 % (3/19) der Mastitiden und ipsilateral vergrößerte Lymphknoten nur in einem Fall (5,3 %).

In unserem Patientenkollektiv konnte das inflammatorische Karzinom bei neun Frauen histologisch gesichert werden. Jedes inflammatorische Karzinom ging mit einem unilateralen Ödem einher. Dabei fanden sich ein diffuses Ödem zu 55,6 % (5/9) und ein perifokales Ödem zu 44,4 % (4/9). Das Signalverhalten in der T2-Wichtung war durchgängig malignomtypisch, da sich alle inflammatorischen Karzinome signalarm darstellten. 77,8 % (7/9) der inflammatorischen Karzinome zeigten vergrößerte Lymphknoten (Tabelle 5.34). Die Kutis erschien zu 77,8 % (7/9) verdickt. In der T1-Wichtung reicherte diese Entität zu 88,9 % (8/9) mit einem Wash-in-Phänomen an. Ein Wash-out-Effekt ließ sich bei 77,8 % (7/9) und ein Plateau-Effekt bei nur einem Fall beobachten. Signifikant unterschieden sich beide Entitäten in folgenden Merkmalen: Ödemausprägung, Präsenz auffälliger Lymphknoten, Hook-sign, Kutisverdickung, Signalintensität im T2-Scan und Kontrastmittel-Wash-out im T1-Scan.

Tabelle 5.34: Mastitis vs. inflammatorisches Karzinom

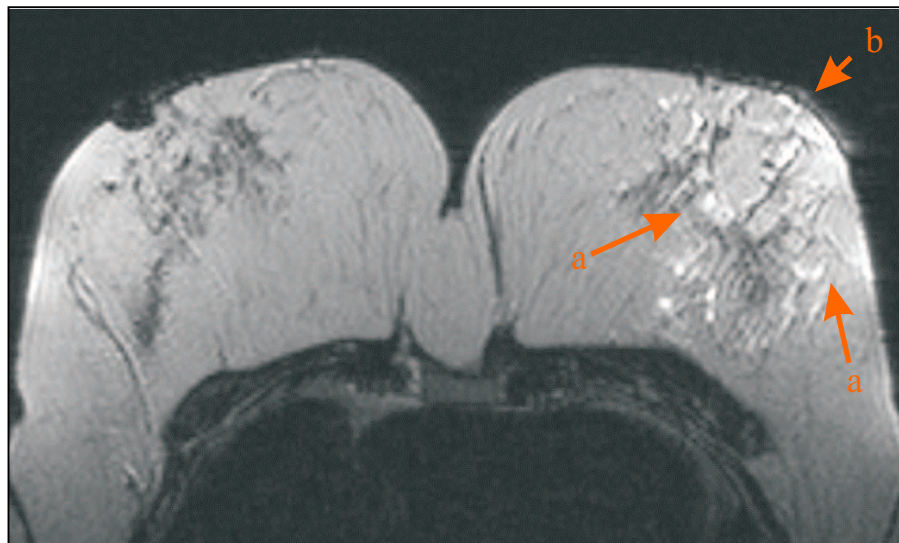
Merkmal	Mastitis	inflammatorisches Karzinom	p-Wert
Wash-out	26,3 % (5/19)	77,8 % (7/9)	0,015
Plateau	26,3 % (5/19)	11,1 % (1/9)	0,350
hypointens in T2-w	73,7 % (14/19)	100,0 % (9/9)	0,118
unilaterales perifokales Ödem	21,1 % (4/19)	44,4 % (4/9)	0,023
unilaterales diffuses Ödem	10,5 % (2/19)	55,6 % (5/9)	0,008
Root-sign	42,1 % (8/19)	77,8 % (7/9)	0,157
Hook-sign	31,6 % (6/19)	77,8 % (7/9)	0,049
vergrößerte Lymphknoten	5,3 % (1/19)	77,8 % (7/9)	<0,001
Kutisverdickung	15,8 % (3/19)	77,8 % (7/9)	0,003

Bei der Betrachtung mehrerer Malignommerkmale ließ sich feststellen, daß alle inflammatorischen Karzinome, jedoch nur vier der 19 Mastitiden mindestens fünf der genannten Charakteristika gleichzeitig aufwiesen.

Alle inflammatorischen Karzinome zeigten MR-mammographisch ein Ödem und eine hypointense Signalintensität im T2-Bild. Davon reicherten acht Herde mit einem Wash-in-Phänomen an (Wash-out- bei sieben Fällen, Plateau-Effekt bei nur einem Fall). Sechs der verbliebenen acht Karzinome wiesen Tumorausläufer auf. Unter diesen sechs Befunden kamen vergrößerte axilläre Lymphknoten in fünf Fällen vor. Eine Kutisverdickung zeigten nur noch vier der fünf inflammatorischen Karzinome. Es läßt sich schlußfolgern, daß die Merkmalskombination „hypointens im T2-Bild, Ödem, Wash-out-Effekt, Tumorausläufer“ in fünf, die Kombination „hypointens im T2-Bild, Ödem, Wash-out-Effekt, verdickte Kutis“ in sechs und die Kombination „hypointens im T2-Bild, Ödem, Wash-out-Effekt, vergrößerte Lymphknoten“ ebenfalls in sechs von neun Befunden auftrat.

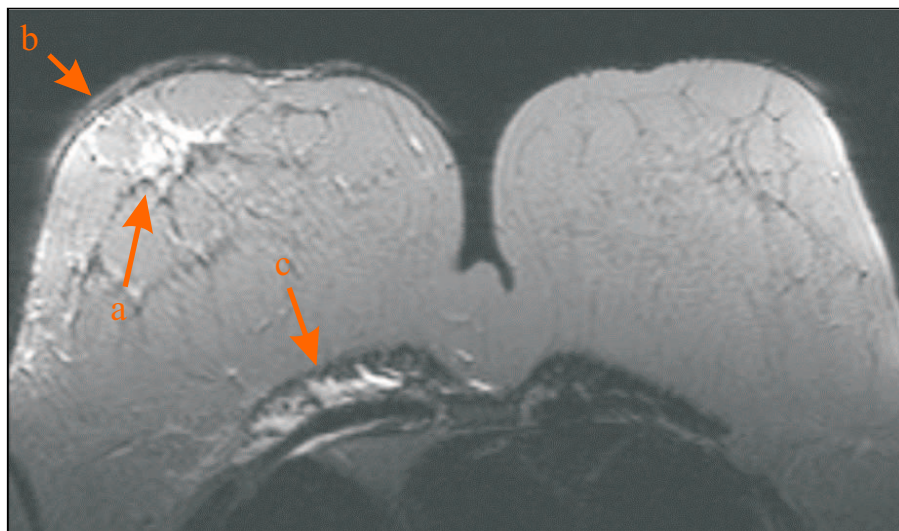
Im Vergleich dazu waren nur 14 der 19 Mastitiden im T2-Scan signalarm. Unter ihnen reicherten fünf Fälle mit einem Wash-out-Phänomen an. Ausläufer zeigten in der letztgenannten Auswahl nur zwei Mastitiden. Die Merkmalskombination „hypointens im T2-Bild, Ödem, Wash-out-Effekt, Tumorausläufer“ fand sich nur bei zwei der 19 Mastitiden. Nur eine Mastitis zeigte die Merkmale: hypointens im T2-Bild, Ödem, Wash-out-Effekt, vergrößerte Lymphknoten und Tumorausläufer.

Abbildung 5.5: Mastitis



Mastitis links mit diffusem Ödem (a) und Kutisverdickung (b)

Abbildung 5.6: Inflammatorisches Karzinom



Inflammatorisches Karzinom rechts (G3) mit diffusem Ödem (a), Kutisverdickung (b) und Pektoralisödem (c)

5.9 MR-morphologische Auffälligkeiten bei sezernierender Mamille

Bei 43 Patientinnen ließ sich anamnestisch eine sezernierende Mamille feststellen, 28 mit blutiger und 15 Frauen mit seröser Sekretion. Die MR-Mammographie war zum Teil mit mehrwöchiger Latenz zum letzten Sekretionszeitpunkt durchgeführt worden. Zu den im T2-gewichteten Bild erwarteten morphologischen Charakteristika gehörten neben den Gangerweiterungen auch die veränderte Signalintensität der ipsilateralen Mamille. Durch eine mamillennahe Stase der Flüssigkeit kann die Mamille in ihrem Signalverhalten beeinflusst werden. Dies traf auf 39,5 % (17/43) der untersuchten Patientinnen zu, wobei die Mamille mehrheitlich (15/17) signalreich erschien. So wiesen 10 der 28 blutig sezernierenden Mamillen Unterschiede im Signalverhalten der T2-Wichtung auf, der überwiegende Teil stellte sich hyperintens dar. Ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung dieses Merkmals bestand nicht. 72,1 % (31/43) aller sezernierenden Mamillen zeigten MR-mammographisch Duktusektasien. Dies traf auf 93,3 % (14/15) der serös und nur auf 60,7 % (17/28) der blutig sezernierenden Mamillen zu (Tabelle 5.35). Hierbei konnte statistisch kein signifikanter Unterschied gesichert werden ($p=0,180$).

Tabelle 5.35: Merkmale der sezernierenden Mamille im T2-Scan

Merkmale im T2-gewichteten Bild		Sekretion	
		blutig (n=28)	serös (n=15)
Gangerweiterung		60,7 % (17/28)	93,3 % (14/15)
Signalintensität der Mamille	hyperintens	32,1 % (9/28)	40,0 % (6/15)
	hypointens	3,6 % (1/28)	6,6 % (1/15)
	unauffällig	64,3 % (18/28)	53,3 % (8/15)

Bei drei Patientinnen mit serös sezernierender Mamille wurde ein Malignom diagnostiziert. Dies waren ein invasiv duktales Karzinom, ein invasives Mischtyp-Karzinom (duktallobulär) und ein lobuläres in situ Karzinom. MR-mammographisch fielen bei allen Herden Duktusektasien auf. Asymmetrien im Signalverhalten der Mamillen ließen sich nicht beobachten. Ein maligner Befund wurde auch bei sechs der 28 Frauen mit blutiger Mamillensekretion gesichert. Darunter befanden sich ein invasiv duktales Karzinom mit DCIS-Anteil, ein Paget-Karzinom, ein Mischtyp-Karzinom und zwei duktales sowie ein lobuläres in situ Karzinom. MR-mammographisch fielen auch diese Befunde durch Duktusektasien auf. Ein DCIS und ein LCIS zeigten außerdem eine hyperintense Mamille.

6 Diskussion

6.1 Rolle der MR-Mammographie im Allgemeinen und Stellenwert der T2-Wichtung im Speziellen

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau in den westlichen Industrieländern. Im Jahr 1998 erkrankten in Deutschland 46.295 Frauen an Brustkrebs [Batzler et al., 2002]. Darüber hinaus wurden in den vergangenen 20 Jahren steigende Neuerkrankungsraten beobachtet.

In der bildgebenden Diagnostik krankhafter Veränderungen der Brust hat sich die kontrastmittelverstärkte dynamische MR-Mammographie als komplementäres Verfahren neben der Röntgen-Mammographie und der Sonographie etabliert [Boné et al., 1996, Bick, 2000]. Das erklärt sich zum einen dadurch, daß die MR-Mammographie die empfindlichste Methode in der Detektion kleiner und früher invasiver Mammakarzinome ist [Heywang-Köbrunner et al., 1989, Fischer et al., 1993, Kaiser, 1993, Müller-Schimpfle et al., 1997b]. Zum anderen gilt sie als eine der genauesten präoperativen Methoden, insbesondere in der Bestimmung des Ausmaßes einer Läsion [Harms et al., 1993, Kaiser, 1993, Viehweg et al., 1998, Fischer et al., 1999, Morris, 2002].

Probleme werden heute vor allem in der mangelnden internationalen Standardisierung gesehen - sowohl die Untersuchungstechnik als auch die Interpretation betreffend [Kaiser, 1994, Helbich, 2000, Tardivon et al., 2002]. Derzeit wird vorrangig das kinetische Kontrastmittelanreicherungsverhalten in den T1-gewichteten Sequenzen (Dynamik) bewertet. Durch die Überlappung maligner und benigner Läsionen in der Anreicherungscharakteristik kann es jedoch zu Fehlinterpretationen und damit zu falsch negativen wie auch zu falsch positiven Befunden kommen. Diese zu minimieren und damit die diagnostische Genauigkeit zu steigern, sollte Anlaß sein, weitere Kriterien auf ihren Stellenwert hin zu prüfen und gegebenenfalls in ein international standardisiertes Untersuchungs- und Auswertungsprotokoll aufzunehmen.

In diesem Kontext wurde in der Studie untersucht, inwieweit sich ein Zugewinn für Sensitivität und Spezifität durch die subtile Evaluierung der Signalintensität und bildmorphologischer Charakteristika im T2-gewichteten Bild erzielen läßt. Hierfür wurden etablierte Karzinomkriterien der T1-gewichteten Dynamik (Wash-in-Phänomen mit anschließendem Plateau- oder Wash-out-Effekt) sowie verschiedene Merkmale der T2-gewichteten Aufnah-

me untersucht. Daß bei singulärer Betrachtung morphologischer oder kinetischer Kriterien nur eine niedrige Spezifität erreicht werden kann, zeigten bereits vorangegangene Studien [Harms et al., 1993]. Es ließ sich nachweisen, daß die Spezifität auf 75 % bis 85 % erhöht werden kann, wenn mehrere Kriterien in Interpretationsmodellen berücksichtigt werden [Fischer et al., 1993, Mussurakis et al., 1995].

Zu erwähnen ist, daß T2-gewichtete Aufnahmen in früheren Arbeiten als nicht hilfreich für die Dignitätsbeurteilung erachtet wurden [Stelling, 1995, Orel et al., 1994]. Jedoch bestätigten neuere Daten, daß eben diese Bewertung zur Differenzierung zwischen Fibroadenom und Karzinom beitragen kann [Kuhl et al., 1999, Helbich, 2000, Kuhl, 2000]. Eine frühere MR-mammographische Arbeit, in der die Korrelation zwischen histologischen und MR-tomographischen Befunden im Mittelpunkt stand, zeigt, daß die Diagnose durch subtile Evaluation der T1-gewichteten Bilder nur in 28 von 54 Befunden möglich war, während die alleinige Betrachtung der T2-Bilder in 30 Fällen zur Diagnose führte [Buadu et al., 1996]. Unseres Wissens existieren jedoch wenige Arbeiten, die auf dem Gebiet der Mammadiagnostik den Stellenwert T2-gewichteter Aufnahmen untersuchten. Die meisten Studien beschränkten sich dabei auf die Evaluierung von Signalintensität und Ödem.

6.2 Etablierte Kriterien der Kontrastmittelkinetik

Die Kontrastmittelanreicherung einer Läsion und damit der Signalanstieg im T1-gewichteten Bild werden maßgeblich durch Quantität und Qualität der Vaskularisierung bestimmt. Histologische und immunohistochemische Untersuchungen zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Kontrastmittelanreicherung im MR-Mammogramm und Mikrovaskularisierung sowohl bei invasiven Karzinomen als auch bei benignen Herdbefunden [Buadu et al., 1996, Müller-Schimpfle et al., 2000]. Zu den etablierten Malignomkriterien im Kontrastmittelanreicherungsverhalten der T1-gewichteten Aufnahme (Kinetik) zählt das Wash-in-Phänomen (rasches und intensives Anfluten des Kontrastmittels) mit anschließendem Plateau- (Sistieren der Kontrastmittelanreicherung) oder Wash-out-Effekt (Auswaschen des Kontrastmittels).

In der vorliegenden Arbeit zeigten 93,2 % der invasiven und nur 70,4 % der nicht-invasiven Karzinome dieses malignomsuspekte Verhalten (Tabelle 5.3). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ermittelt werden. Unsere Ergebnisse bestätigten vorangegangene Studien, die bei in situ Karzinomen eine im Vergleich zu invasiven Karzinomen verminderte Neoangiogenese-Aktivität feststellten [Gilles et al., 1996, Westerhof

et al., 1998]. Die darauf zurückzuführende atypische oder fehlende Anreicherung ist bei nicht-invasiven Karzinomen häufiger zu beobachten als bei invasiven [Westerhof et al., 1998].

Bei einer hohen mikrovaskulären Dichte gutartiger Veränderungen kann es zu einer Überschneidung im Kontrastmittelverhalten benigner und maligner Herde kommen [Kaiser & Zeitler, 1989, Fischer et al., 1993, Orel et al., 1994, Buadu et al., 1996]. Tatsächlich zeigte in unserer Studie die Mehrheit der benignen Befunde einen langsamen kontinuierlichen Signalintensitätsanstieg, während ein kleiner Teil malignomtypisch mit Wash-in-Effekt anreicherte. Im Gegensatz zu dem Merkmal Plateau-Effekt konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dignität und Auswasch-Phänomen festgestellt werden (Tabelle 5.4). Es wurde eine Spezifität von 59,1 % ermittelt. Die begrenzte Spezifität in den dynamischen Studien der MR-Mammographie wird mit der hohen vaskulären Dichte eines Teils der benignen Herde begründet [Kaiser, 1994, Orel et al., 1994]. In der vorliegenden Studie traf das insbesondere auf Fibroadenome zu, welche zu 24,2 % mit einem Wash-out- oder Plateau-Effekt anreicherten. Auch andere Autoren wiesen darauf hin, daß ein Teil der Fibroadenome eine „malignomtypische“ Signalcharakteristik mit raschem Kontrastmittelenhancement in der Frühphase und Ausbildung eines Plateaus oder sogar eines Wash-out-Phänomens in der Spätphase zeigt [Hochman et al., 1997, Helbich, 2000, Kuhl, 2000]. Andererseits können auch maligne Läsionen, insbesondere invasiv lobuläre Karzinome oder in situ Karzinome aufgrund einer niedrigen mikrovaskulären Dichte ein schwaches Enhancement exprimieren [Helbich, 2000].

6.3 Signalintensität in der T2-gewichteten Aufnahme

Aufgrund der geringen klinischen Relevanz existieren bislang wenige vergleichbare Studien über den Stellenwert T2-gewichteter Aufnahmen in der MR-Mammographie. Im Mittelpunkt vorangegangener Untersuchungen stand die Differentialdiagnose maligner und benigner Befunde. Hauptkriterium hierbei war die Signalintensität.

Die Signalintensität in der T2-gewichteten Aufnahme wird wesentlich durch den Fett- und Wassergehalt bzw. den Grad der Fibrosierung des Gewebes beeinflusst [Kuhl et al., 1999, Kawashima et al., 2000, Kuhl, 2000]. Signalreich stellen sich einfache Zysten und zysten-assoziierte Befunde wie intrazystische Karzinome und Papillome dar. Potentiell hyperintense Befunde sind ebenso muzinöse Karzinome, myxoide Fibroadenome, Mukozelen, Nekrosen, Abszesse und Ödeme [Kuhl et al., 1999, Helbich, 2000, Kawashima et

al., 2000]. Eine niedrige Signalintensität weist dagegen auf kollagenfaserreiches fibröses (und damit wasser- und fettarmes) Gewebe hin [Kuhl et al., 1999]. Kuhl und Mitarbeiter zeigten, daß Karzinome häufiger signalarm im T2-Scan erscheinen als Fibroadenome, was einerseits auf dem geringen oder fehlenden Fettgehalt und andererseits auf einer zellarmen Fibrose beruht [Kuhl et al., 1999]. Die Ergebnisse des eigenen Krankengutes bestätigten diese Vermutung (Tabelle 5.5). Während 98,2 % der invasiven Karzinome hypointens erschienen, kamen benigne Befunde signifikant seltener (77,1 %) signalarm zur Darstellung. Fibroadenome zeigten nur in 68,6 % der Fälle ein hypointenses Signal. Kuhl und Kollegen berichteten, daß 87 % aller Karzinomfälle (invasive und nicht-invasive) hypo- bzw. isointens erschienen und errechneten diesbezüglich eine Sensitivität von 87 % [Kuhl et al., 1999]. In der vorliegenden Studie betrug die Sensitivität für die Signalintensität der Malignome im T2-Scan (invasive, nicht-invasive Karzinome und Metastasen) 97,5 %. Die folgenden pathophysiologischen Gegebenheiten könnten der geringen Signalintensität zugrunde liegen. Maligne Neoplasien zeichnen sich durch die Fähigkeit aus, eine desmoplastische Reaktion zu induzieren [Walker, 2001, Iacobuzio-Donahue et al., 2002]. Dieser Mechanismus unterliegt einer parakrinen Aktivierung durch Wachstumsfaktoren wie PDGF (Palet-Derived Growth Factor) und ist nicht nur für den typischen Palpationsbefund als indurierter schwer verschieblicher „Knoten“ sondern offenbar auch für die hypointense Signalintensität im T2-Scan verantwortlich. Es kommt zu einer Stromareaktion, in der einerseits zelluläre Bestandteile wie Fibroblasten und Myofibroblasten und andererseits azelluläre kollagenfaserreiche Gewebeanteile überwiegen.

Brown berichtete, daß Desmoplasien ein typischer Befund bei invasiv duktalem Karzinom sind [Brown et al., 1995]. In Übereinstimmung damit zeigte diese Entität in unserer Studie mit 99,2 % die höchsten Werte signalarmer Befunde. Kawashima und Kollegen fanden bei der Evaluierung der Signalintensität von 115 nicht-muzinösen Mammatumoren nur zwei sich hyperintens darstellende Karzinome. Beide ließen sich den invasiv duktalem Karzinomen zuordnen, wobei die Signalanhebung nachweislich durch eine Nekrose hervorgerufen wurde [Kawashima et al., 2000]. Zu den Entitäten, die sehr selten Desmoplasien aufweisen, gehört das invasiv lobuläre Karzinom [Brown et al., 1995]. Dementsprechend waren in der vorliegenden Studie lobuläre Karzinome mit 96,6 % vergleichsweise selten signalarm. Der genannte Karzinomtyp grenzte sich hinsichtlich der Signalintensität sogar von den nicht-invasiven duktalem Karzinomen ab, die zu 97,8 % hypointens erschienen. Aufgrund ihrer histopathologischen Zusammensetzung können bestimmte, selten auftretende Malignomentitäten zu Problemen in der Differentialdiagnose führen. Bick berichte-

te, daß Tumoranteile mit relativ hoher Signalintensität in den T2-gewichteten Sequenzen auf ein muzinöses Karzinom hindeuten können [Bick, 2000]. Verantwortlich hierfür ist der hohe Wassergehalt der gelatinösen Glykoproteid-Matrix. In unserer Studie stellte sich eines der beiden rein muzinösen Karzinome hyperintens, das andere zumindest partiell signalreich dar. Unter den Mischtypen mit muzinöser Komponente fanden sich ein hyperintenser, zwei partiell hyperintense und drei hypointense Befunde. Da auch nicht-muzinöse maligne Tumoren zentral signalreiche Strukturen aufgrund von eingeschmolzenem, nekrotischem Gewebe aufweisen können, ist es schwierig, Verallgemeinerungen aus dem Datenmaterial abzuleiten.

Vorangegangene Studien beobachteten, daß in situ Karzinome in höherem Maße signalreich zur Darstellung kommen als invasive Formen. Walker untersuchte die komplexen Zusammenhänge der desmoplastischen Reaktion und fand heraus, daß sich nicht-invasive Karzinome signifikant von invasiven Karzinomen in der PDGF-Expression unterscheiden [Walker, 2001]. Tatsächlich erschienen in der vorliegenden Arbeit 98,2 % der invasiven und nur 94,4 % der in situ Karzinome hypointens, obgleich sie sich nicht signifikant unterschieden.

In der Literatur finden sich nur wenige Daten, die Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Hintergründe zulassen. Einzelne Mechanismen (wie mikrovaskuläre Umstrukturierungen und durch Immunzytokine gesteuerte Kaskaden) führen zur Myoblastenaktivierung und Kollagensynthese und laufen analog in Wundheilungsprozessen ab [Dvorak, 1986]. Diese Tatsache könnte erklären, daß in der vorliegenden Studie entzündliche Veränderungen, wie Mastitiden neben signalintensiven Ödemzonen zu 73,7 % Areale mit hypointensem Signal im T2-Scan aufwiesen (Tabelle 5.6).

In der Summe begründen diese Faktoren die geringe Spezifität des Merkmals Signalintensität. Auch andere benigne Veränderungen, insbesondere Neoplasien, können durch eine organoide Stromaproliferation faserreiches Gewebe bilden. Histologisch unterscheidet sich dieses Bild zwar maßgeblich von dem der Desmoplasie maligner Tumoren, Faserreichtum stellt sich jedoch in der MR-Aufnahme unabhängig von der Dignität hypointens dar.

Kuhl und Mitarbeiter berichteten, daß besonders Fibroadenome älterer Patientinnen aufgrund ihrer variablen histologischen Zusammensetzung ein breites Spektrum hinsichtlich der Signalcharakteristik im T2-gewichteten Bild aufweisen können [Kuhl et al., 1999]. Sie beobachteten bei 28,8 % der 104 Fibroadenome ein hypointenses Signal, während dies in unserer Studie auf 68,6 % der 86 Fibroadenome zutraf. Kuhl und Kollegen ermittelten bezüglich der Signalintensität in der T2-Wichtung eine Spezifität von 71 %, wobei die

Gruppe der benignen Veränderungen ausschließlich aus Fibroadenomen bestand [Kuhl et al., 1999].

In beiden Studien erfolgten die Untersuchungen an einem 1,5 Tesla ACS II MR-Tomographen. Es kamen Turbo-Spin-Echo-Sequenzen ohne Fett-Suppression zum Einsatz. Die T2-gewichteten Sequenzen wurden in unserer Studie mit einer Repititionszeit (TR) von 4000 ms und einer Echozeit (TE) von 300 ms erstellt. Kuhl und Mitarbeiter verwendeten eine TR von 2450 ms und eine TE von 110 ms. Während am hiesigen Institut die T2-gewichteten Aufnahmen im Anschluß an die Dynamik angefertigt wurden, führten Kuhl und Kollegen den T2-Scan vor der dynamischen Studie durch. Das in den vorausgegangenen T1-Studien applizierte Kontrastmittel kann neben der T1-Relaxationszeit auch in geringerem Umfang die T2-Relaxationszeit verkürzen. Dieser Einfluß könnte bei den noch dazu höheren TE- bzw. TR-Parametern einen Signalabfall von bis zu 30 % erklären [Wielopolski et al., 2001]. Weitere Unterschiede bestanden in der Größe und Zusammensetzung des Patientengutes. Während in der vorliegenden Arbeit 694 Patientinnen mit 514 malignen (invasive/nicht-invasive Karzinome und Metastasen) und 279 benignen Herdbefunden untersucht wurden, bezogen Kuhl und Kollegen nur 191 Patientinnen mit 101 Karzinomen (invasive/nicht-invasive) und 104 Fibroadenomen in die Studie ein.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß eine Läsion der Brust, die sich signalreich im T2-gewichteten Bild darstellt, mit relativ geringer Wahrscheinlichkeit einem Malignom, insbesondere einem invasiv duktalem Karzinom entspricht.

6.3.1 Räumliches Signalintensitätsmuster in der T2-Wichtung

Die genaue Wiedergabe anatomischer Details im MR-Mammogramm erlaubt Rückschlüsse auf Gewebeunregelmäßigkeiten. So, wie morphologische und kinetische Charakteristika im T1-gewichteten Bild, könnten auch Merkmale der T2-Wichtung auf eine zentrale Tumornekrose hinweisen. Eine Nekrose stellt sich in den T2-gewichteten Sequenzen hyperintens dar [Bick, 2000]. Es wäre denkbar, daß sich durch das Signalmuster „hypointens mit hyperintensem Zentrum“ nekrotisches von vitalem Gewebe abgrenzen läßt. Das hyperintense Zentrum könnte auf eine liquide Transformation des avitalen Gewebes sowie die Sequestration fetthaltiger Zellbestandteile zurückzuführen sein. Aufgrund dieser Überlegungen wurde das Signalmuster „hypointens mit hyperintensem Zentrum“ gesondert erfaßt und untersucht.

Die zentrale Tumornekrose ist ein relativ häufiger Befund, insbesondere bei Karzinomen

mit duktaler Differenzierung [Carlomagno et al., 1995]. Wir konnten dies bestätigen, denn in unserer Studie zeigten invasiv duktale Karzinome das Signalmuster hypointens mit hyperintensem Zentrum vergleichsweise häufig.

Vor allem invasive Karzinombefunde zeichnen sich durch eine zentrale Tumornekrose aus [Buadu et al., 1996, van Dijke et al., 1996]. Daher untersuchten wir den Einfluß der Invasivität auf die Signalcharakteristik. Während sich ein hyperintenses Zentrum bei 5,8 % der invasiven (hypointens zur Darstellung kommenden) Karzinome darstellte, zeigten nicht-invasive mit nur 1,5 % das Merkmal tendenziell seltener. Eine signifikante Differenz ließ sich jedoch nicht nachweisen. Obwohl invasive Karzinome häufiger mit Nekrosen einhergehen, könnten die bei Carcinomata in situ auftretenden mikroskopisch kleinherdigen Nekrosen ein ähnliches Signalmuster erzeugen. Bei der Untersuchung von zentralen Nekrosen in der Gruppe der in situ Karzinome fiel Evans und Kollegen auf, daß insbesondere gering differenzierte (aggressive) Typen eine zentrale Tumornekrose aufwiesen [Evans et al., 1994]. Indessen wurde im eigenen Patientengut nur bei einem nicht-invasiven Befund (gut differenziertes DCIS) ein hyperintenses Zentrum beobachtet.

Neben der geringeren Häufigkeit von Nekrosen bei nicht-invasiven Karzinomen muß unserer Meinung nach von einer limitierten Darstellbarkeit in der MR-Mammographie infolge der geringen intraduktalen Dimensionen im Vergleich zu den meist größeren Nekroseformationen invasiver Karzinome ausgegangen werden.

Histopathologischen Arbeiten zufolge ist die zentrale Tumornekrose ein charakteristischer Befund bei fortgeschrittenen Karzinomen [Bässler, 1997]. Während die Tumorneoangiogenese zwar in den Randzonen vorherrscht, überwiegt zentral nekrotisches Gewebe. Verschiedene Autoren beobachteten, daß sowohl Tumorgöße als auch Differenzierungsgrad des Mammakarzinoms signifikant mit dem Auftreten von Nekrosen korrelieren, wobei große und gering differenzierte Befunde dieses Merkmal häufiger als kleine und gut differenzierte Herde aufwiesen [Carlomagno et al., 1995, Jimenez et al., 2001]. Jimenez und Kollegen beobachteten, daß die Mehrzahl (26/34) invasiver Karzinome mit „zentraler Nekrose“ gering differenziert waren. Im Konsens mit dieser histopathologischen Arbeit zeigten invasive G3-Karzinome im eigenen Patientengut mit 10,8 % signifikant am häufigsten ein hyperintenses Zentrum (Tabelle 5.8). Nur 2,9 % der mäßig und keiner der gut differenzierten invasiven Befunde wiesen dieses Charakteristikum auf (Tabelle 5.7). Aufgrund der begrenzten Ortsauflösung läßt sich jedoch nicht jede kleine Nekrose MR-tomographisch abbilden.

Das Phänomen des raschen Wachstums und dadurch bedingter zentraler Hypoxie ist schon

lange bekannt [van Dijke et al., 1996]. Aufgrund der nicht mehr ausreichenden Vaskularisierung und Sauerstoffversorgung entstehen Tumornekrosen hauptsächlich im Zentrum eines Befundes [van Dijke et al., 1996]. Carlomagno und Mitarbeiter wiesen nach, daß große invasive Karzinome signifikant häufiger mit einer zentralen Nekrose einhergehen als kleine [Carlomagno et al., 1995]. In diesem Kontext sollten vor allem ausgedehnte, rasch an Größe zunehmende Herdbefunde das Signalmuster „hypointens mit hyperintensem Zentrum“ aufweisen. Tatsächlich waren es pT3-Karzinome, die mit 14,3 % den größten Anteil einnahmen (Tabelle 5.9). Befunde im pT2-Stadium zeigten nur zu 8,4 % ein hyperintenses Zentrum und unterschieden sich damit signifikant von Herden im pT1-Stadium (4,5 %). Eine aktuellere Studie, die ausschließlich Karzinome mit einer zentrale Nekrose von mindestens 70 % der Tumormasse untersuchte, fand heraus, daß diese Karzinome zu 73 % dem pT1- oder dem pT2-Stadium zuzuordnen waren [Jimenez et al., 2001]. Der Grund für die geringe Präsenz von Karzinomen im pT3- oder pT4-Stadium liegt vermutlich darin, daß die meisten Patientinnen therapeutisch behandelt werden, bevor der Tumor eine Größe von 5 cm Tumor überschritten (pT3-Stadium) oder sich auf Brustwand oder Haut ausgedehnt (pT4-Stadium) hat.

Bei invasiven und nicht-invasiven Karzinomen können neben Nekrosen auch Sekretstau und isolierte Ödemformationen zur zentralen Signalanhebung beitragen, wobei die MR-Mammographie keine absolut sichere Differentialdiagnose bezüglich der angesprochenen Faktoren zuläßt. Abgesehen davon kann auch aufgelockertes, flüssigkeitsreiches Stroma, wie es beispielsweise im Falle myxoider Fibroadenome beobachtet wird, ein hyperintenses Signal hervorrufen. Bei entzündlichen Gewebeuntergängen kann ein begleitendes Ödem zu einem partiellen Signalanstieg führen. 14,3 % der (hypointens zur Darstellung kommenden) Mastitiden zeigten in unserer Studie ein hyperintenses Zentrum. Auch Phylloides-tumoren, die durch ihre zystischen Anteile eine Signalanhebung im T2-gewichteten Bild verursachen können [Buadu et al., 1996, Bick, 2000], wiesen in unserer Studie mit 20,0 % vergleichsweise häufig ein signalreiches Zentrum auf. Das Merkmal „hypointens mit hyperintensem Zentrum“ konnte aufgrund unserer Daten nicht als malignomsuspekt eingeordnet werden. Immerhin ließen 6,5 % aller benignen (hypointensen) Befunde das Signalmuster erkennen.

Übereinstimmend mit der Arbeit von Rieber und Kollegen zeigte sich, daß die Differenzierung zwischen benignen Veränderungen und zentral nekrotischen Karzinombefunden anhand des Signalmusters in der T2-gewichteten Aufnahme allein nicht möglich ist und daher gegebenenfalls klinisch oder bioptisch erfolgen muß [Rieber et al., 1997].

6.4 Kinetik (T1-w) vs. Signalintensität (T2-w)

Bisherige Studien geben Anlaß zu der Annahme, daß beide MR-tomographischen Phänomene, das heißt die Kontrastmittelanreicherung im T1-gewichteten Scan und die Signalintensität im T2-gewichteten Scan, auf unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen basieren [Piccoli, 1994, Buadu et al., 1996, Kuhl et al., 1999]. Kuhl und Kollegen untersuchten die Signalintensität im T2-gewichteten Bild unabhängig von Morphologie und Dynamik in der T1-gewichteten Sequenz. Sie stellten fest, daß die Signalintensität im T2-Bild von den Faktoren Wasser- und Fettgehalt sowie der Zelldichte und dem Fibrosierungsgrad abhängt [Kuhl et al., 1999]. Wir begründeten die Signalarmut der Malignome mit der durch desmoplastische Reaktionen angeregten Faserbildung. Die geringe Signalintensität (T2-w) bei Malignombefunden wurde häufiger beobachtet als die der Tumorangiogenese zugrunde liegende karzinomtypische Kinetik (T1-w). Schon in situ Karzinome können über die Sekretion von Wachstumsfaktoren durch maligne epitheliale Zellen die Bildung fibröser Strukturen auslösen [Walker, 2001]. Aufgrund unserer Ergebnisse scheint es, daß in bestimmten Tumorstadien die desmoplastische Reaktion der Tumorangiogenese quantitativ überlegen ist. 93,2 % der invasiven Karzinome zeigten eine malignomtypische Kontrastmittelanreicherung (Wash-in-Effekt mit folgendem Plateau- oder Wash-out-Phänomen), während sie sich zu 98,2 % hypointens in der T2-gewichteten Aufnahme darstellten.

Eine deutliche Diskrepanz ließ sich bei nicht-invasiven Karzinomen feststellen, ein Wash-in-Phänomen mit anschließendem Wash-out- oder Plateau-Effekt wurde zu 70,4 % beobachtet, während 94,4 % dieser Befunde im T2-gewichteten Scan signalarm erschienen (Tabelle 5.25). Verglichen mit der Kontrastmittelkinetik wurde eine höhere Sensitivität bezüglich der Signalintensität im T2-gewichteten Bild ermittelt (Tabelle 5.24).

Die Spezifität betreffend, wurden im Kontrastmittelverhalten höhere Werte (59,1 %) als in der Signalintensität im T2-gewichteten Bild (22,9 %) errechnet. Die sehr niedrige Spezifität für das Merkmal „hyperintens im T2-Bild“ scheint unter anderem bedingt zu sein durch die Fähigkeit benigner Neoplasien über organoide Stromaproliferationen fibröses Gewebe zu bilden. Es wurde eine höhere diagnostische Genauigkeit für die Kontrastmittelkinetik im T1-gewichteten Bild (80,0 %) errechnet. Dagegen betrug dieser Wert für die Signalintensität im T2-gewichteten Bild 69,0 %. Bei den in situ Karzinomen fand sich für das Kontrastmittelverhalten (T1-w) eine diagnostische Genauigkeit von 61,4 %. Der entsprechende Wert für die Signalintensität (T2-w) lag bei 37,4 %.

6.5 Zusätzliche Karzinomkriterien - Root-sign und Hook-sign

Strangartige Ausläufer ins umgebende Gewebe sind ein in der Röntgen-Mammographie bereits lange etabliertes diagnostisches Kriterium [Tardivon et al., 2002]. In der Röntgen-Mammographie wurden spikuläre Berandungen bei invasiven Karzinomen beschrieben [Thurfjell et al., 2002]. MR-mammographisch konnte diese Tatsache durch Harms und Gilles bestätigt werden [Harms et al., 1993, Gilles et al., 1996]. Neben Tumorausläufern müssen zahlreiche weitere Ursachen für die MR-morphologischen Phänomene des Hook- und Root-sign in Betracht gezogen werden. Beispielsweise ist die Brustdrüse durch einen bindegewebigen Halteapparat - die sogenannten Cooper-Ligamente - in den Weichteilen verankert. Diese fibrösen Stränge können entweder direkt in krankhafte Prozesse einbezogen werden oder durch eine enge topographische Nachbarschaft MR-tomographisch von solchen nicht differenzierbar sein. Krankhafte Veränderungen, die intraduktal ablaufen, breiten sich entlang der Drüsengänge aus und können dadurch bildmorphologisch als tubuläre Ausläufer imponieren.

Darüber hinaus wäre es möglich, daß Root- und Hook-sign das MR-morphologische Korrelat einer Gewebsneubildung darstellen, wobei prinzipiell fast alle pathologischen Veränderungen der Brustdrüse die Bildung von Bindegewebe induzieren können [Bässler, 1997, Pai et al., 1999, Schnack et al., 2002]. Das Potential, desmoplastische Prozesse in Gang zu setzen, ist allerdings unterschiedlich groß. Es läßt sich vor allem bei invasiven Karzinomen finden, wobei invasiv duktale Formen die höchsten Werte aufweisen [Bässler, 1997, Chan et al., 2002]. Unsere Studie bestätigte diese Beobachtungen. Mit 75,9 % und 39,0 % wiesen invasiv duktale Karzinome das Root-sign und das Hook-sign vergleichsweise häufig auf (Abb. 5.1).

Invasive Mammakarzinome besitzen ein hohes Potential zur Infiltration und Metastasierung, welches sie von nicht-invasiven Karzinomen unterscheidet [Jing et al., 1999]. Dies spiegelte sich auch in den eigenen Untersuchungen wider. So zeigten invasive Karzinome (mit 76,8 %) fast doppelt so häufig ein Root-sign wie nicht-invasive Karzinome (mit 35,2 %). Ähnlich war der Sachverhalt beim Hook-sign. Dieser Tumorausläufer fand sich bei 38,0 % der invasiven und nur bei 12,7 % der in situ Karzinome (5.11). Aus der Beobachtung, daß Tumorausläufer auch bei in situ Karzinomen nachweisbar sind, läßt sich schlußfolgern, daß die intraduktalen Tumorstrukturen nicht-invasiver Karzinome zum MR-morphologischen Bild des Root- oder Hook-sign beitragen können. Rückschlüsse auf

die Invasivität eines Prozesses erscheinen realistisch. Diese Vermutung wird durch die histopathologischen Ergebnisse von Chan und Kollegen bestätigt. Sie wiesen nach, daß sich duktale in situ Karzinome bezüglich der Expression von EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) deutlich von invasiven Karzinomen, jedoch kaum von normalem Drüsengewebe unterscheiden [Chan et al., 2002]. EGFR vermag ein mitogenes Signal auszusenden und korreliert eng mit Proliferation.

Ogleich Root- und Hook-sign aufgrund signifikanter Unterschiede als karzinomtypisch gewertet wurden, waren beide Ausläufer zu 16,1 %, respektive 4,7 % auch bei benignen Herden zu sehen.

Akute Erkrankungen gehen oft mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und der Ausbildung eines Ödems einher. Ödemformationen können, wenn sie sich entlang präformierter anatomischer Strukturen ausbreiten, einen strangartigen Bildeindruck erzeugen. Somit kann die Häufigkeit MR-morphologischer Ausläufer bei entzündlichen Erkrankungen auf eine Ödemstraße zurückzuführen sein. Faktisch wies in dieser Studie ein Großteil der Mastitiden ein Root- (42,1 %) oder ein Hook-sign (31,6 %) auf (Tabelle 5.12). Ebenfalls häufig gingen mastopathische Veränderungen mit einem Root- (21,6 %) bzw. Hook-Ausläufer (4,5 %) einher, verursacht durch narbige Umbauprozesse, beispielsweise nach stattgehabten Entzündungen.

Außerdem können Operation, Biopsie und minimal-invasive Therapie zu narbigen, entzündlichen und reparativen Vorgängen mit schrumpfenden, fibrösen Strängen führen. Zahlreiche Arbeiten belegen die diagnostischen Schwierigkeiten, welche sich diesbezüglich nach Interventionen in jeglichen klinischen wie bildgebenden Methoden ergeben [Viehweg et al., 1998, Bick, 2000].

Die statistische Auswertung brachte folgende Resultate: Für das Root-sign wurde eine Sensitivität von 71,0 % und eine Spezifität von 83,9 % ermittelt, während sich für das Hook-sign eine eher begrenzte Sensitivität (34,6 %) zugunsten einer hohen Spezifität (95,3 %) ergab. Die positiven Vorhersagewerte lagen bei 89,0 %, respektive 93,2 %, die negativen Vorhersagewerte bei 61,1 %, respektive 44,2 %. Die diagnostische Genauigkeit betrug 75,5 % für das Root-sign und 56,0 % für das Hook-sign.

Folgende Schlußfolgerungen bezüglich der Bewertung der Tumorausläufer lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen ziehen. Ein glatt berandeter Herd in Abwesenheit von Hook- und/oder Root-Phänomen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne, während sich ein Herd mit MR-morphologisch abgrenzbaren Ausläufern eher als maligne einordnen läßt, besonders dann, wenn diese den präpektoralen Fettsaum involvieren. Aufgrund der mode-

raten negativen Vorhersagewerte kann bei Abwesenheit der Tumorausläufer differentialdiagnostisch ein maligner Befund nicht ausgeschlossen werden.

6.5.1 Korrelation Grading und Tumorausläufer

Unter den Parametern, die einen Einfluß auf Wuchsform und Invasivität von Tumoren haben, spielt der Differenzierungsgrad eine wesentliche Rolle. Daher stellte sich die Frage, inwieweit eine Korrelation zwischen dem Grading und der Ausbildung von Tumorausläufern besteht.

Je geringer ein invasives Karzinom differenziert war, desto häufiger konnten das Root- bzw. das Hook-sign beobachtet werden (Tabelle 5.13). Gut differenzierte invasive Karzinome zeigten zu 64,2 % ein Root-sign und zu 32,1 % ein Hook-sign, während gering differenzierte Karzinome das Root-sign zu 78,5 % und das Hook-sign zu 43,0 % aufwiesen (Abb. 5.1). Das Root-sign wurde signifikant häufiger bei gering differenzierten als bei gut differenzierten invasiven Karzinomen beobachtet (Tabelle 5.14).

Das Hook-sign fand sich bei gering differenzierten invasiven Karzinomen signifikant häufiger als bei mäßig differenzierten Formen. Gut differenzierte Befunde unterschieden sich trotz der beobachteten Tendenzen weder von mäßig noch von gering differenzierten invasiven Karzinomen signifikant.

Interessanterweise fanden sich bei invasiv duktalem Karzinomen Root- und Hook-sign mit Werten von 75,9 %, respektive 39,0 % relativ häufig. Die prognostisch günstigeren (weniger aggressiven) tubulären Karzinome zeigten diese Charakteristika nur zu 57,1 %, respektive 14,3 %. Es bestätigte sich die Vermutung, daß diese MR-morphologischen Phänomene mit der Aggressivität des Tumors korrelieren.

Auch unter den in situ Karzinomen wiesen gering und mäßig differenzierte Befunde die höchsten Werte für Root- und Hook-sign auf. Dabei zeigten gering differenzierte zu 61,9 %, respektive 19,0 %, mäßig differenzierte zu 65,0 %, respektive 10,0 % und gut differenzierte Befunde zu 38,1 %, respektive 4,8 % ein Root- bzw. ein Hook-sign. In der Ausprägungshäufigkeit des Root-Ausläufers unterschieden sich gut differenzierte von mäßig differenzierten in situ Karzinomen signifikant. Hinsichtlich des Hook-Ausläufers ließen sich zwar Unterschiede zwischen den einzelnen Differenzierungsstufen darstellen, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht gesichert werden. Histologischen Studien zufolge korreliert die Expression verschiedener Wachstums-Regulator-Gene signifikant mit dem Differenzierungsgrad [Bässler, 1997, Glöckner et al., 2001]. In der Gruppe

der dukta len in situ Karzinome exprimierten gering differenzierte Befunde am stärksten das Wachstumsregulator-Gen c-erbB2 [Glöckner et al., 2001]. Nicht zuletzt bestätigten unsere MR-tomographischen Ergebnisse die röntgenmammographischen Daten von Lamb und Mitarbeitern, welche bei gering differenzierten invasiven Karzinomen einen signifikant höheren Anteil spikulärer Ränder beobachteten [Lamb et al., 2000].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß MR-morphologische Tumorausläufer hinweisend auf invasive, gering differenzierte bzw. aggressiv wachsende Karzinombefunde sind.

6.5.2 Korrelation Lymphknotenstatus und Tumorausläufer

Ausgehend von der Vermutung, daß Tumoren mit Gewebsausläufern schneller Anschluß an Lymphgefäße gewinnen, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen MR-mammographisch dargestellten Tumorausläufern und dem histologisch gesicherten Lymphknotenstatus. Dabei sollte das gehäufte Auftreten von Root- und Hook-sign auf einen höheren bzw. prognostisch ungünstigeren Lymphknoten-Status hindeuten.

Dieser Zusammenhang konnte bestätigt und statistisch gesichert werden (Tabelle 5.16). Malignome, die laut pTNM-Klassifikation dem pN0-Stadium zugeordnet wurden, zeigten zu 70,4 % ein Root-sign und zu 28,8 % ein Hook-sign. Bei Herden im pN1-Stadium fand sich zu 82,5 % ein Root-sign und zu 44,7 % ein Hook-sign, wohingegen sich bei Tumoren im pN2-Stadium zu 90,9 % ein Root-sign und zu 45,5 % ein Hook-sign erkennen ließ (Tabelle 5.15).

Aufgrund der prognostischen Bedeutung des Lymphknotenstatus geben diese Tumorausläufer wertvolle Hinweise vor allem für die Therapieplanung.

Unsere Ergebnisse bestätigten indirekt Daten histopathologischer Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Aggressivität eines Malignoms und dem Lymphknotenstatus ermittelten [Tsuda, 1998, Bader et al., 2002]. Dabei wird Patienten mit gering differenzierten Karzinomen ein 2,3fach erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen zugeschrieben [Bader et al., 2002].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die MR-morphologischen Phänomene des Hook-sign, respektive Root-sign zahlreiche ätiologisch und pathophysiologisch heterogene Prozesse widerspiegeln. Da eine signifikant erhöhte Präsenz dieser Tumorausläufer bei invasiven Karzinomen nachweisbar war, ist anzunehmen, daß das Potential zur Induktion desmoplastischer Prozesse eine große Rolle spielt.

Weiterführende prospektive Studien zur Klärung des Zusammenhangs zwischen Hook-

bzw. Root-sign und Rezidivhäufigkeit sind erforderlich, um den Vorhersagewert bezüglich des Auftretens von Tumorrezidiven zu evaluieren.

6.6 Ödem

Die Ursachen, die zu einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung im Gewebe führen, sind mannigfaltig. So kommt es aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen Filtration und Reabsorption im Zusammenhang mit Traumen, Abszessen, Rechtsherzinsuffizienz, Thrombosen der Vena axillaris, Bestrahlungen, Biopsien und Operationen zu einer Ödembildung. Auch Lymphabflußstörungen infolge von Lymphknotenerkrankungen und malignen Krankheitsprozessen können ursächlich für ein Ödem sein [Bässler, 1997]. Das Ausmaß und die Verteilung eines Ödems können MR-tomographisch nur in der T2-gewichteten Aufnahme hinreichend beurteilt werden, wobei jegliche andere Flüssigkeitsanreicherung (z.B. Sekretstau oder Muzineinlagerungen) schwer von einem Ödem zu differenzieren ist und zu Fehleinschätzungen führen kann. Ein Ödem bewirkt eine Signalanhebung in der T2-gewichteten Aufnahme [Rieber et al., 1997].

Ziel dieser Studie war es, den Einfluß des Karzinomtyps (Entität), des Differenzierungsgrades (Grading), der Tumorgröße (pT-Stadium) und der Hormonersatztherapie auf die Entstehung sowie das Verteilungsmuster eines Ödems zu untersuchen. Wir unterschieden drei räumliche Verteilungen: das perifokale, das diffuse und das präpektoriale Ödem.

Grundlage war die Hypothese, daß ein lokaler Krankheitsprozeß ein unilaterales perifokales (ipsilaterales) Ödem verursacht, während systemische Einflüsse ein bilaterales diffuses Ödem hervorrufen. Obgleich sich im eigenen Patientengut hinsichtlich der Ausbildung eines Ödems benigne von malignen Befunden unterschieden, fand sich unabhängig von der Dignität des Herdbefundes in der Mehrzahl der Fälle ein perifokales Ödem.

Histopathologische Studien belegen, daß sich die im Rahmen der Tumorneoangiogenese induzierten Gefäße durch eine weniger intakte Basalmembran und somit eine höhere Durchlässigkeit für niedermolekulare Stoffe auszeichnen [Dvorak et al., 1981]. Müller-Schimpfle und Mitarbeiter wiesen darauf hin, daß proliferierende Zellen große Mengen an vaskulären Endothelwachstumsfaktor und an vaskulären Permeabilitätsfaktor ausschütten und darüber Anzahl und Permeabilität der umgebenden Kapillaren erhöhen [Müller-Schimpfle et al., 2000]. So steigert der vaskuläre Permeabilitätsfaktor 50000mal mehr als Histamin die Gefäßpermeabilität [Senger et al., 1990]. Am stärksten ausgeprägt sind die Phänomene in der Randzone des Tumors, während im Zentrum bei fortgeschritte-

nen Stadien, insbesondere bei invasiv duktalem Karzinom, Nekrosen und Fibrosen vorherrschen [Bässler, 1997]. Diese Faktoren bilden eine wichtige Voraussetzung für die Invasivität eines Malignoms. Bässler schrieb, daß es unter dem Einfluß invasionsassoziierter Proteasen (Kathepsin und urokinasetypischer Plasminogenaktivator) der Tumorzellen und des intra- und peritumoralen mononukleären Zellinfiltrates zu einer Lyse der Matrixkomponenten und Destruktion der Basalmembran kommt. In dieser proteolytischen Phase werden durch eine Tumorzell-Lokomotion Beziehungen zu Blut- und Lymphgefäßen gewonnen [Bässler, 1997].

Nicht zuletzt kann eine Blockade der Lymphbahnen in der Brust oder in den regionalen Lymphknoten zu einem Lymphstau und damit zur Entwicklung eines Ödems führen. Histologisch finden sich erweiterte Lymphgefäße, in denen Tumorzellaggregate nachweisbar sind [Shukla et al., 1979].

Übereinstimmend mit diesen Daten zeigten Malignome in der vorliegenden Studie MR-mammographisch signifikant häufiger ein Ödem als benigne Befunde. Invasive Karzinome gingen zu 39,8 % mit einem unilateralem perifokalen (und nur zu 8,6 % mit einem unilateralem diffusen) Ödem einher (Tabelle 5.17). Einzelne Entitäten tendierten dabei in stärkerem Maße zur Ausbildung eines Ödems. So fand sich ein perifokales Ödem besonders häufig bei papillären (75,0 %) und invasiv duktalem (43,0 %) Karzinom (Abb. 5.3). Als Ursache für die hyperintense Signalcharakteristik wäre hier neben dem Ödem auch der Sekretstau in Erwägung zu ziehen.

Alle inflammatorischen Karzinome zeigten ein Ödem, wobei keine bevorzugte räumliche Verteilung zu erkennen war. Damit konnten wir die Daten von Rieber und Mitarbeitern bestätigen, die MR-mammographisch ein Ödem bei 91 % der inflammatorischen Karzinome fanden [Rieber et al., 1997]. Vermutlich spielt neben den karzinomtypischen Ödemphänomenen die begleitende entzündliche Komponente eine Rolle.

In der Ausbildung eines unilateralen Ödems wurden signifikante Unterschiede zwischen invasiven und nicht-invasiven Karzinomen ermittelt. Die biologischen Hintergründe hierfür werden in der geringeren Freisetzung vasoaktiver Substanzen gesehen [Gilles et al., 1996, Westerhof et al., 1998]. Tatsächlich waren in der vorliegenden Studie nur 11,3 % der in situ Karzinome mit einem unilateralem perifokalen (und 4,2 % mit einem unilateralem diffusen) Ödem assoziiert. Durch die im Vergleich zu malignen Prozessen geringe Permeabilitätssteigerung ließen benigne Veränderungen erwartungsgemäß seltener (10,0 %) ein unilaterales Ödem erkennen. Dabei fand sich zu 6,8 % ein perifokales (und in 3,2 % der Fälle ein diffuses) Ödem. Am häufigsten war die Ödembildung bei Entzündungen (34,8 %) zu sehen,

mitunter bedingt durch auf die Wirkung von Entzündungsmediatoren (beispielsweise Histamin und Prostaglandine). Weiterhin zeigten Papillome verhältnismäßig häufig (7,9 %) ein unilaterales perifokales Ödem (Tabelle 5.18). Auch hier kann eine dem Ödem ähnliche Signalgebung durch Duktusektasien und Sekretstau verursacht werden. Die durch Größe und Zystenreichtum charakterisierten Phylloides Tumoren [Buadu et al., 1996, Bick, 2000] waren zu 9,5 % von einem unilateralen perifokalen Ödem umgeben.

Das präpektorale Ödem trat ausschließlich bei invasiven Karzinomen auf, wobei alle vier Herde gering oder mäßig differenziert waren (Abb. 5.4). Wir nahmen deshalb an, daß es sich dabei um ein sehr malignomtypisches Merkmal handelt, das auf eine geringe Differenzierung hindeutet. Pathophysiologisch erklärt sich diese besondere Formation durch die Anatomie der Lymphabflußwege. Obgleich die axilläre Abflußbahn die dominierende Rolle spielt, erreicht ein Teil der Lymphe, insbesondere aus medialen Drüsenabschnitten, über die interkostale Bahn den Truncus subclavius. Durch die Alteration der Lymphabflußwege im Rahmen der Tumorerkrankung kann es zu einem Lymphabflußstau mit entsprechender Signalanhebung kommen.

6.6.1 Korrelation Grading und Ödem

Verschiedene Studien fanden eine Korrelation zwischen der Tumorangiogenese und dem Differenzierungsgrad eines Mammakarzinoms [Folkman et al., 1989, Helbich, 2000]. Tumorgefäße sind durch insuffiziente Endothelien gekennzeichnet, die die Vergrößerung des Extrazellulärspaces und damit die Bildung eines Ödems zulassen [Dvorak et al., 1981, Buadu et al., 1996]. Darüber hinaus produzieren maligne Tumoren parakrine Faktoren, die die Durchlässigkeit normaler und tumorassoziiierter Gefäße steigern [Senger et al., 1990]. Ausgehend von diesen Überlegungen, wurde der Einfluß des Differenzierungsgrades auf die Ödemausprägung untersucht. Tatsächlich zeigte sich, daß gering differenzierte invasive Karzinome häufiger (51,3 %) mit einem unilateralen perifokalen Ödem einhergingen als gut differenzierte invasive Befunde (18,9 %).

Obgleich nicht-invasive Karzinome aufgrund der bereits geschilderten Zusammenhänge (z.B. geringere Tumorneoangiogenese bzw. Ausschüttung vasoaktiver Stoffe) deutlich seltener mit der Ausbildung eines Ödems einhergehen, erwarteten wir hinsichtlich der Ödemausprägung meßbare, wenn auch diskrete Unterschiede zwischen den einzelnen Differenzierungsstufen nicht-invasiver Karzinome. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ödemformationen und dem Differenzierungsgrad ließ sich hier jedoch nicht nachweisen

(Tabelle 5.20). Dabei muß beachtet werden, daß gering differenzierte in situ Karzinome deutlich seltener als erwartet ein Ödem zeigten und dadurch der einseitige exakte Fisher-Test im Rahmen unserer Zielstellung nicht mehr zur statistischen Auswertung geeignet war. 4,8 % der gering differenzierten und 20,0 % der mäßig differenzierten in situ Karzinome zeigten MR-mammographisch ein unilaterales perifokales Ödem (Tabelle 5.19). Dagegen wies keines der gut differenzierten nicht-invasiven Karzinome ein perifokales Ödem auf. Signifikante Unterschiede ließen sich auch bezüglich des diffusen Ödems nicht feststellen. Diese Formation fand sich unter den in situ Karzinomen seltener als das perifokale Ödem. Lediglich 4,8 % der gut und 5,0 % der mäßig differenzierten in situ Karzinome waren mit einem unilateralen diffusen Ödem assoziiert. Die verminderte Neoangiogenese nicht-invasiver Karzinome im Gegensatz zu invasiven Karzinomen und die damit assoziierte allenfalls mäßige Ödembildung [Gilles et al., 1996, Westerhof et al., 1998] begründen das Ausbleiben signifikanter Werte.

6.6.2 Korrelation Tumorgröße und Ödem

Da ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer stärkeren Tumorangiogenese einhergeht und damit vermehrt der vaskuläre Wachstumsfaktor sowie der vaskuläre Permeabilitätsfaktor produziert werden [Bässler, 1997], vermuteten wir eine Korrelation zwischen Tumorgröße und MR-morphologischer Ödemdarstellung.

Unsere Ergebnisse bestätigten diese Hypothese. Invasive Karzinome ab einer Größe von 2 cm (pT2) waren signifikant häufiger (56,3 %) von einem unilateralen perifokalen Ödem umgeben als pT1-Karzinome (33,6 %). Unter dem Aspekt, daß Tumoren bis zu einer Größe von 5 cm dem pT2-Stadium zugeordnet werden, kann eine Unterscheidung zwischen perifokalem und diffusem Ödem Schwierigkeiten bereiten. So ist es verständlich, daß bei Karzinomen ab einer Größe von 5 cm (pT3) ein Ödem weniger als „perifokal“ stattdessen als „diffus“ beschrieben wurde, weil die Tumormasse oft fast die gesamte Brust einnahm. In diesem Kontext erklärt sich das vermehrte Auftreten eines unilateralen diffusen Ödems bei Patientinnen mit pT3-Stadium (14,3 %) und pT4-Stadium (40,0 %). Dementsprechend fand sich bei pT4-Stadien vergleichsweise selten (26,7 %) ein unilaterales perifokales Ödem (Tabelle 5.21).

Aufgrund dieser signifikanten Zusammenhänge läßt sich schlußfolgern, daß ein Einfluß der Größenausdehnung des Befundes auf die im MR-Mammogramm abgebildete Ödemausprägung vorliegt.

6.6.3 Ödemausbildung unter Hormonersatztherapie

Unter dem Einfluß von (Sexual-) Hormonen, wie Östrogen und Progesteron, kommt es zur Auflockerung des Drüsenparenchyms und zur vermehrten Flüssigkeitseinlagerung [Fowler et al., 1990]. Darüber hinaus erweitern sich die Drüsengänge und enthalten vermehrt Sekret [Piccoli, 1994]. Fowler und Kollegen stellten fest, daß der Wassergehalt des Gewebes unter endogener wie auch exogener Hormonwirkung zunimmt [Fowler et al., 1990]. Die Wirkung exogen zugeführter (Sexual-) Hormone besteht in einem histaminähnlichen Effekt auf das Mammaparenchym [Kuhl et al., 1995, Müller-Schimpfle et al., 1997a]. Es wird angenommen, daß es zu einer Hyperämie mit gleichzeitiger Permeabilitätserhöhung kommt, welche in einer Vergrößerung des extrazellulären Raumes resultiert [Kuhl et al., 1995, Müller-Schimpfle et al., 1997a]. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse vermuteten wir bei Patientinnen mit Hormonersatztherapie das vermehrte Auftreten MR-morphologischer Ödemcharakteristika im T2-gewichteten Bild. Entsprechend der Annahme, daß das unilaterale Ödem auf einer lokalen und das bilaterale Ödem hauptsächlich auf einer systemischen Ursache beruhen, war unter dieser Fragestellung bei Frauen mit HRT eine erhöhte Präsenz der letztgenannten Ödemform zu erwarten. Auch ist das systemisch bedingte vermehrte Auftreten eines unilateralen Ödems erklärbar, da sich der hormonelle Effekt nicht nur auf das Drüsenparenchym sondern auch auf das krankhaft veränderte Gewebe auswirkt.

Tatsächlich zeigte die Patientengruppe mit Hormonersatztherapie im MR-Mammogramm tendenziell häufiger ein Ödem (49,7 %) als Frauen ohne bekannte Medikation (42,0 %). Ein bilaterales diffuses Ödem fand sich signifikant häufiger bei HRT-Patientinnen (16,4 %) als bei Patientinnen ohne HRT (11,8 %). Ähnliche Ödemformationen können jedoch auch auf andere systemische Ursachen, wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz oder eine Lymphabflußstörung zurückzuführen sein [Bick, 2000]. Um einen umfassenden Überblick über die Effekte der Hormonersatztherapie auf die MR-mammographische Darstellung von Brusterkrankungen zu erhalten, sind weitere tiefgreifende Studien nötig.

6.7 Wert der T2-Wichtung für die Diagnostik maligner Befunde

Um zu prüfen, inwieweit die Merkmale der T2-Wichtung die Sensitivität der MR-Mammographie verbessern könnten, wurde ein besonderes Augenmerk auf falsch negative Befunde

gelegt. Es stand die Frage im Vordergrund, ob falsch negative Befunde durch die subtile Bewertung der T2-gewichteten Aufnahmen hätten vermieden werden können.

In der vorliegenden Studie wurden 424 invasive Karzinome richtig positiv, jedoch 16 von 440 Herden falsch negativ bewertet (Tabelle 5.27). Unter den nicht-invasiven Karzinomen traf dies auf 64, respektive sieben von 71 Befunden zu.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen von Buadu und Mitarbeitern [Buadu et al., 1996] wurden in unserer Studie unter anderem invasiv lobuläre, muzinöse und invasiv duktile Karzinome falsch befundet. Ursachen dafür sind in der histologischen Zusammensetzung der Entitäten zu finden. Die durch kollagenfaserreiches Bindegewebe gekennzeichneten lobulären Karzinome, die zellarmen muzinösen Karzinome und die fibrösen tubulären Karzinome zeigen häufig eine geringe Vaskularisierung [Boné et al., 1996] und führen dadurch zu untypischer Kontrastmittelanreicherung.

Richtig positive invasive Befunde reicherten zu 94,3 % malignomtypisch an, während falsch negative zu 62,5 % einen Wash-out- oder Plateau-Effekt aufwiesen (Tabelle 5.28).

In situ Karzinome zeigten ähnliche Ergebnisse. Während richtig positive Befunde mehrheitlich (75,0 %) ein karzinomtypisches Anreicherungsverhalten erkennen ließen, fand sich diese Charakteristik nur bei 28,6 % der falsch negativen. Auch die schon oft beschriebene atypische oder fehlende Kontrastmittelanreicherung bei in situ Karzinomen im Vergleich zu invasiven Fällen konnte in unserer Studie bestätigt werden [Westerhof et al., 1998]. Das variable räumliche Anreicherungsverhalten der nicht-invasiven Karzinome erschwert die Diagnostik.

Weitere Ursachen für das Auftreten falsch negativer Befunde können Bewegungen der Patientin, Probleme in der Positionierung der Mammæ und Fehler in der Injektion des Kontrastmittels sein [Kaiser, 1993, Stelling, 1995]. Kleine Karzinome, die die Schichtdicke von 4 mm unterschreiten, können übersehen werden [Boné et al., 1996].

Im Interesse einer Minderung falsch negativer Befunde sollten zusätzliche Kriterien, wie die T2-Messung, in die MR-mammographische Diagnostik einbezogen werden [Kaiser, 1994, Kuhl et al., 1999, Morris, 2002].

In der T2-gewichteten Aufnahme waren richtig positiv bewertete invasive Karzinome zu 98,6 %, falsch negativ befundete zu 87,5 % hypointens, ein Root-sign zeigten 76,9 %, respektive 75,0 %. Weiterhin wiesen 38,4 % der richtig positiv und 25,0 % der falsch negativ bewerteten invasiven Fälle einen Hook-Ausläufer auf. Auch ein unilaterales perifokales Ödem fand sich bei falsch negativen invasiven Befunden seltener (18,8 %) als bei richtig bewerteten (40,6 %).

Ähnliche Ergebnisse spiegelten sich auch bei in situ Karzinomen wider. Richtig positiv bewertete in situ Karzinome waren zu 95,3 %, falsch negativ beurteilte nur zu 85,7 % signalarm. Weder ein Root- noch ein Hook-sign wurde bei falsch negativ befundenen in situ Karzinomen beobachtet. Dagegen wiesen richtig bewertete Herde zu 39,1 % ein Root- und zu 14,3 % ein Hook-sign auf. Mit einem perifokalen Ödem waren 12,5 % der richtig positiven Befunde, jedoch keines der falsch beurteilten in situ Karzinome assoziiert.

Somit läßt sich feststellen, daß falsch negative Bewertungen durch die zusätzliche Evaluierung der T2-Aufnahmen nicht hätten vermieden werden können, da sämtliche Malignomzeichen bei diesen Tumoren seltener auftraten.

6.8 Wert der T2-Wichtung für die Diagnostik benigner Befunde

Die große Vielfalt gut- und bösartiger Veränderungen der Brustdrüse führt zu Problemen in der MR-Diagnostik. Während in bisherigen MR-tomographischen Studien überwiegend hohe Werte in der Sensitivität erreicht wurden, zeigte die Spezifität eine äußerst große Bandbreite [Heywang-Köbrunner et al., 1989, Fischer et al., 1993, Harms et al., 1993, Kaiser, 1993, Müller-Schimpfle et al., 1997b]. Die starke Streuung der Werte kann durch Unterschiede in der Meßtechnik, in der histologischen Materialaufarbeitung, in der Patientenselektion und in den Interpretationskriterien erklärt werden [Tardivon et al., 2002]. Auch die zelluläre Zusammensetzung, das Stroma und die Durchblutung beeinflussen das Kontrastmittelenhancement und können so zu falsch positiven Befunden führen [Boné et al., 1996]. Weiterhin müssen vielfältige Artefaktmöglichkeiten durch den Befunder erkannt bzw. ausgeschlossen werden [Kaiser, 1994].

Falsch positive Befunde verursachen einerseits unnötige Gewebeentnahmen und kosmetische Einbußen und andererseits erhöhte Behandlungskosten. Die hohe Rate falsch positiver Befunde und die damit verbundenen Kosten schränken den Einsatz der MR-Mammographie in der Routinediagnostik ein und haben international zu Diskussionen über eine standardisierte Technik geführt [Boné et al., 1996]. Tardivon und Mitarbeiter halten die MR-Mammographie sogar bei unklarem Ultraschall- bzw. Röntgen-Mammographie-Befund für ungeeignet [Tardivon et al., 2002].

In Anbetracht der hohen Inzidenz und der weiterhin schlechten Prognose gilt es, nach Kriterien zu suchen, die sich durch hohe Sensitivität und hohe Spezifität auszeichnen.

Vorangegangene Studien verdeutlichten, daß die Spezifität bis auf 37 % sinken kann, wenn nur morphologische oder kinetische Kriterien in die Bewertung einbezogen werden [Harms et al., 1993]. Gleiches gilt für die T2-Wichtung [Kuhl et al., 1999]. Im Interesse einer hohen Spezifität sollten weitere Charakteristika geprüft und in die Bewertung aufgenommen werden [Kaiser, 1994, Kuhl et al., 1999, Morris, 2002].

Gegenwärtig kommt den kinetischen Charakteristika der T1-Messungen die größte Bedeutung zu. Die hohe vaskuläre Dichte und die damit verbundene starke Kontrastmittelanreicherung vieler benigner Herde können falsch positive Befunde zur Folge haben [Kaiser, 1994, Orel et al., 1994, Buadu et al., 1996, Helbich, 2000, Kuhl, 2000, Müller-Schimpfle et al., 2000]. Die im Zweifelsfall zugunsten eines Malignomverdachts getroffene diagnostische Entscheidung führt zu der bekannten und oft kritisierten niedrigen Spezifität der MR-Mammographie.

In der vorliegenden Studie wurden 279 benigne Veränderungen verifiziert, wobei in der MR-Mammographie 197 Fälle richtig negativ erkannt wurden (Tabelle 5.30). Ähnliche Ergebnisse beschrieb auch die Arbeitsgruppe Kaiser, welche 203 von 250 benignen Herden richtig negativ erkannte [Kaiser, 1994]. Piccoli und Kollegen berichteten von zwei falsch positiven Bewertungen bei 45 Patientinnen [Piccoli, 1994]. Beide Studien stimmten darin überein, daß diese Befunde mehrheitlich ein malignomtypisches Enhancement zeigten. In der vorliegenden Arbeit reicherten falsch positive Fälle statistisch signifikant häufiger (69,5 %) malignomtypisch an als richtig negative (28,9 %). Zu den Ursachen, die zu einem Wash-in-Effekt und damit zu einem falsch positiven Befund führen, zählen neben den Gefäßverhältnissen auch die technischen Bildparameter [Kaiser, 1994]. Gemeint ist die relativ starke Signalintensitätszunahme (in der dynamischen T1-Messung), die besonders in medialen und lateralen Drüsenanteilen beobachtet wurde [Kaiser, 1994].

Zu den benignen Krankheitsbildern, die aufgrund einer malignomtypischen Kontrastmittelkinetik häufig falsch positiv bewertet werden, zählen Fibroadenome, Mastitiden, proliferative fibrozystische Veränderungen und radiäre Narben [Kaiser, 1993, Piccoli, 1994, Stelling, 1995, Kuhl, 2000]. Radiäre Narben sind MR-mammographisch von szirrhösartig wachsenden Karzinomen schwer zu differenzieren. Neben dieser benignen Entität gehörten Entzündungen und Papillome auch in der vorliegenden Studie zu den häufigsten falsch positiven Befunden (Tabelle 5.30). Ein weiteres Krankheitsbild, welches Probleme in der Diagnosestellung bereitet, ist die ADH. Diese benigne Veränderung unterschied sich weder in den T1- noch in den T2-Kriterien signifikant von invasiven Karzinomen (Tabelle 5.26) und führte in einem von drei Fällen zu einer falsch positiven Bewertung.

Daneben sind asymmetrische Anreicherungsmuster schwer einzuordnen. Sie führen als abklärungsbedürftige Befunde häufig zu falsch positiv indizierten Biopsien. Bleiben sie jedoch unberücksichtigt, können sie Ursache falsch negativer Ergebnisse sein [Keßler et al., 1995]. Statt einer Biopsie sollte im Zweifelsfall eine Nachuntersuchung stattfinden.

Auf das Kontrastmittelverhalten wirken sich neben den spezifischen Entitätseigenschaften auch weitere Faktoren wie stattgehabte therapeutische Eingriffe und der Menstruationszyklus aus. Um diese Einflüsse möglichst gering zu halten, sollte die Untersuchung in der zweiten Zykluswoche durchgeführt [Helbich, 2000] bzw. eine Hormonersatztherapie wenigstens drei Monate vor dem Termin abgesetzt werden. Nach einer brusterhaltenden Therapie ist ein Zeitabstand von mindestens 12 bis 18 Monate zur nächsten MR-Mammographie einzuhalten [Keßler et al., 1995].

Nur wenige Studien haben die Kriterien der T2-Wichtung untersucht, die zu falsch positiven Bewertungen führen. Kuhl und Kollegen sehen in der Einbeziehung T2-gewichteter Aufnahmen in die Routinediagnostik das Potential, durch die Minderung falsch positiver Befunde die Spezifität zu verbessern [Kuhl et al., 1999]. Die Arbeitsgruppe berichtete, daß von 104 Fibroadenomen 74 Herde ein hypointenses Signal in der T2-Technik zeigten [Kuhl et al., 1999]. Übereinstimmend mit dieser Studie stellte sich auch in der vorliegenden Arbeit der überwiegende Teil (91,5 %) der falsch positiven Herde signalarm dar (Tabelle 5.31). Erklärt wird dieses Ergebnis durch den hohen Anteil faserreicher bzw. wasser-, fett- oder zellarmer Gewebe, was vor allem auf Fibroadenome zutrifft. Dagegen waren 71,1 % der richtig negativen Befunde hypointens in der T2-Wichtung.

Generell zeigten falsch positive Befunde im Vergleich zu richtig bewerteten Herden häufiger ein malignomtypisches Verhalten. So geht aus unseren Ergebnissen hervor, daß durch die subtile Betrachtung der Signalintensität und der Zusatzkriterien im T2-gewichteten Bild die Spezifität nicht gesteigert werden konnte.

6.9 Besonderheiten T2-gewichteter Aufnahmen

6.9.1 Differentialdiagnose: myxoides Fibroadenom - muzinöses Karzinom

Wie bereits erwähnt, stellen sich Herde mit myxoid aufgelockerter Matrix, hohem Wassergehalt und/oder Proteingehalt in der T2-gewichteten Aufnahme signalreich dar [Kuhl et al., 1999, Kawashima et al., 2000]. Besonders Fibroadenome aber auch mastopathi-

sche Strukturen können in Abhängigkeit von ihrer Stromazusammensetzung eine große Bandbreite in der Signalintensität aufweisen. Fibroadenome werden histopathologisch in fibröse und myxoide Formen eingeteilt. Während sich fibröse Fibroadenome durch Zellarmut und Faserreichtum auszeichnen, sind myxoide Typen durch einen hohen Anteil extrazellulärer ödematöser Matrix mit Hyaluronsäure oder anderen Mukopolysaccharidsäuren charakterisiert. Kuhl und Kollegen vermuteten diese interstitielle Matrix als Ursache für die erhöhte Signalintensität [Kuhl et al., 1999]. Die Übergänge zwischen beiden Subtypen sind fließend, wobei das biologische Alter der Fibroadenome eine Rolle zu spielen scheint [Kuhl, 2000]. Durch diese Tatsache wird die histologische Einordnung erschwert. In Anlehnung an den variablen Aufbau der Fibroadenome differenzierten Hochman und Kollegen drei verschiedene Typen in der MR-Mammographie: Typ-1-Fibroadenome zeigen eine hohe Signalintensität in T2-gewichteten Sequenzen und reichern kräftig Kontrastmittel an. Dieser Typ entspricht dem myxoiden Fibroadenom. Die Signalanhebung ist auf den hohen Wasser- und Proteingehalt der lockeren zell- und mukopolysaccharidreichen Bindegewebsmatrix zurückzuführen. Zum zweiten Typ gehören zellreiche, adenomatöse Fibroadenome, die im T2-Scan hypointens sind, jedoch kräftig Kontrastmittel anreichern. Typ-3-Fibroadenome sind zellarm, erscheinen ebenfalls signalarm im T2-Bild, reichern jedoch kaum Kontrastmittel an [Hochman et al., 1997].

Die allgemein bekannte niedrige Prävalenz der myxoiden Fibroadenome [Buadu et al., 1996, Bässler, 1997, Kuhl, 2000] spiegelte sich auch in unserer Studie wider. Zwei der untersuchten 86 Fibroadenome wurden histologisch als „myxoid“ eingestuft (Tabelle 5.33). Die Ursache für die geringe Prävalenz myxoider Fibroadenome liegt wahrscheinlich in der Altersverteilung. Diese zell- und wasserreichen adenomatösen Fibroadenome mit Wachstumstendenz und guter Durchblutung überwiegen bei jungen Frauen. Mit zunehmendem Patientenalter dehydriert und sklerosiert der Herd. Es entwickelt sich ein fibröses Fibroadenom [Kuhl et al., 1999, Bick, 2000, Helbich, 2000]. Der Altersdurchschnitt der untersuchten Patienten war in dieser wie auch in anderen Studien relativ hoch, da sich Patientinnen in der Regel erst ab dem 40. Lebensjahr Vorsorgeuntersuchungen unterziehen.

Ein weiterer Grund für die angesprochene klinische Inapparenz könnte sein, daß myxoide Fibroadenome im Vergleich zu fibrösen Befunden kleiner bzw. weicher und daher schlechter palpabel sind.

Da Fibroadenome häufig fibröse und myxoide Anteile zugleich enthalten, können sich bei der Zuordnung der Befunde Probleme ergeben. Die fehlende klinische Relevanz begünstigt

interindividuelle Schwankungen in der Einordnung dieser Befunde.

Die histologische Zusammensetzung beeinflusst das Kontrastmittelverhalten. So tendieren myxoide Fibroadenome eher zu einem raschen und starken Enhancement, während fibröse Typen gering anreichern [Piccoli, 1994, Hochman et al., 1997, Kuhl et al., 1999]. In diesem Kontext wurden alle Fibroadenome auf einen, für myxoide Typen charakteristischen, Wash-in-Effekt untersucht. Unserer Vermutung nach, sollten Fibroadenome mit Wash-in-Effekt demzufolge kleiner und vor allem bei jungen Studienteilnehmerinnen zu finden sein. Mit einem Wash-in-Phänomen reicherten 21 von 86 Fibroadenomen (24,2 %) an. Die Durchschnittsgröße von Fibroadenomen mit dieser Kontrastmittelkinetik (16,4 mm) lag tatsächlich unter der von langsam anreichernden Fibroadenomen (19,0 mm). Patientinnen mit langsam anreichernden Herden waren im Schnitt älter (46,2 Jahre \pm 11,9 Jahre) als Frauen mit rasch anreichernden Fibroadenomen (39,7 Jahre \pm 13,1 Jahre).

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß die MR-Mammographie das Konzept der „biologischen Reifung“ der Fibroadenome von myxoid zu fibrös indirekt bestätigt.

Muzinöse Karzinome und Mischtypen mit muzinöser Komponente gehören zu der Minderheit der invasiven Karzinome, die ein hyperintenses Signal im T2-gewichteten Bild erzeugen können und sich dadurch von benignen Befunden wie myxoiden Fibroadenomen, Papillomen und schleimhaltigen Herden schwer abgrenzen lassen [Kuhl et al., 1999, Kushwaha et al., 1999, Bick, 2000, Kawashima et al., 2000]. Dadurch nehmen sie diesbezüglich unter den Karzinomen eine Sonderstellung ein. Im Konsens mit anderen Studien war die Prävalenz dieser Entität im eigenen Patientengut gering [Kawashima et al., 2000]. Es wurden zwei muzinöse, vier atypisch muzinöse und zwei weitere Mischtypen mit muzinöser Komponente untersucht (Tabelle 5.33). Nur eines der beiden rein muzinösen Karzinome und eines der atypisch muzinösen Karzinome stellten sich signalreich dar. Zwei weitere atypische Befunde zeigten sich zumindest partiell hyperintens. Kawashima berichtete, daß alle der untersuchten acht muzinösen Karzinome eine markant höhere Signalintensität aufwiesen [Kawashima et al., 2000]. Bei muzinösen Mischtypen ist davon auszugehen, daß die Signalintensität im T2-Scan von Art und Anteil der nicht-muzinösen Komponente beeinflusst wird [Kushwaha et al., 1999].

Von den untersuchten myxoiden Fibroadenomen in unserem Patientengut stellte sich eines signalreich dar. In früheren Studien fiel auf, daß myxoide Fibroadenome häufig von einer signalarmen Kapsel umgeben sind und Septen aufweisen [Kaiser, 1994]. In der vorliegenden Studie zeigte eines der beiden myxoiden Fibroadenome Septen. Auch ein rein

muzinöses und ein partiell muzinöses Karzinom wiesen dieses Charakteristikum auf. Aufgrund der niedrigen Fallzahl muß jedoch von einer validen Verallgemeinerung abgesehen werden.

Der Anteil myxoider und fibröser Komponenten beeinflußt neben Morphologie und Signalintensität im T2-gewichteten Scan auch maßgeblich das Anreicherungsverhalten im T1-Bild. Mehrere Studien wiesen darauf hin, daß myxoide Fibroadenome die Kontrastmittelkinetik maligner Tumoren imitieren können [Fischer et al., 1993, Stelling, 1995, Hochman et al., 1997, Kuhl et al., 1999]. Im Gegensatz zu den Daten von Kuhl und Hochman kennzeichneten sich in der vorliegenden Studie beide myxoiden Fibroadenome und eines der beiden muzinösen Karzinome durch einen kontinuierlichen Signalanstieg.

Kawashima und Mitarbeiter berichteten, obgleich bei höherer Fallzahl, von ähnlichen Ergebnissen. In ihrem Patientengut reicherten nur drei der sieben muzinösen Karzinome malignomtypisch an (eines mit Wash-out- und zwei mit Plateau-Effekt), während weitere vier mit einem kontinuierlichen Signalanstieg einhergingen [Kawashima et al., 2000]. Für dieses Kontrastmittelverhalten wird der hohe Muzingehalt, der die Diffusion des Kontrastmittels behindert, verantwortlich gemacht [Keßler et al., 1995, Isomoto et al., 2000]. Bei partiell muzinösen Karzinomen beeinflußt die nicht-muzinöse Komponente die Kontrastmittelkinetik. In unserem Patientengut wiesen diese Befunde zu 100,0 % ein malignomtypisches Enhancement auf.

Fischer wie auch Stelling waren der Meinung, daß die Differentialdiagnose Fibroadenom/muzinöses Karzinom mit Hilfe der MR-Mammographie nicht gelingt [Fischer et al., 1993, Stelling, 1995]. Sie wird bei prämenopausalen Frauen zusätzlich dadurch erschwert, daß deren Fibroadenome aufgrund einer erhöhten biologischen Aktivität stärker anreichern als die postmenopausaler Frauen [Fischer et al., 1993, Stelling, 1995].

Auch die Altersverteilung kann wertvolle Hinweise geben. So finden sich Fibroadenome mit aufgelockertem, myxoidem Stroma meist bei jüngeren Patientinnen, während muzinöse Karzinome vor allem bei älteren Frauen vorkommen [Bässler, 1997, Kuhl et al., 1999, Kushwaha et al., 1999]. Die beiden Frauen mit myxoiden Fibroadenomen waren 43,5 Jahre und 31,1 Jahre alt (Durchschnittsalter: 37,3 Jahre). Das Alter der beiden Patientinnen mit muzinösen Karzinomen betrug 60,4 Jahre und 63,4 Jahre (Durchschnittsalter: 61,9 Jahre). Obgleich unsere Daten vorangegangene Studien bestätigen, läßt die geringe Fallzahl keine valide Verallgemeinerung zu.

Es wurde vermutet, daß myxoide Fibroadenome zum Diagnosezeitpunkt kleiner als muzinöse bzw. partiell muzinöse Karzinome sind. Tatsächlich waren die beiden myxoiden

Fibroadenome (10 mm und 12 mm) kleiner als muzinöse Karzinome (15 mm bis 60 mm). Letztere wurden als große palpable Massen beschrieben [Kawashima et al., 2000].

Die Feststellung von Kuhl und Kollegen, daß myxoide Fibroadenome aufgrund ihrer signalreichen Erscheinung im T2-Scan schwer von medullären Karzinomen zu differenzieren sind [Kuhl et al., 1999], konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Eine hyperintense Signalintensität im T2-gewichteten Scan fand sich bei keinem der vier medullären Karzinome.

6.9.2 Differentialdiagnose: Mastitis - inflammatorisches Karzinom

In der MR-Mammographie sind entzündliche Veränderungen der Mamma gekennzeichnet durch eine diffuse Signalanhebung in den T2-gewichteten Sequenzen sowie eine je nach Ausprägung mehr oder weniger starke Kontrastmittelanreicherung im T1-Bild [Rieber et al., 1997, Bick, 2000]. Dabei kann insbesondere die non-puerperale Mastitis differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Vielfach erlauben weder der klinische Befund noch die Sonographie oder die Röntgen-Mammographie eine sichere Abgrenzung zum inflammatorischen Karzinom. Beide Entitäten fallen klinisch durch Schwellung, Rötung, Erwärmung und Schmerzen auf. Lediglich der Krankheitsverlauf liefert einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosefindung. Im Gegensatz zu Karzinombefunden bilden sich Mastitiden in der Regel unter lokal antiphlogistischer und antibiotischer Therapie zurück. Zahlreiche Studien berichteten bezüglich der bildgebenden Diagnostik über die Limitationen der MR-Mammographie [Keßler et al., 1995, Bick, 2000]. Fischer und Kollegen vertreten die Auffassung, daß bei klinisch inflammatorisch imponierenden Veränderungen keine Indikation zur MR-Mammographie besteht, da sie keinen profunden Beitrag zur Differentialdiagnose Mastitis vs. inflammatorisches Karzinom leistet [Fischer et al., 1994]. In Zweifelsfällen ist eine histologische Sicherung indiziert [Rieber et al., 1997].

Beiden Krankheitsbildern gemeinsam ist die diffuse Signalanhebung in den T2-gewichteten Sequenzen, welche auf die Ödembildung zurückgeführt wird [Fischer et al., 1994, Rieber et al., 1997]. Unter den benignen Veränderungen zeigten im eigenen Patientengut Mastitiden mit 47,4 % am häufigsten ein Ödem (Abb. 5.5). Alle inflammatorischen Karzinome waren mit einem unilateralen Ödem assoziiert, vier mit einem perifokalen und fünf mit einem diffusen Verteilungsmuster (Abb. 5.6). Das Merkmal Ödem zeigte sich bei inflammatorischen Karzinomen signifikant häufiger als bei Mastitiden. Sowohl Fischer als auch Rieber

konnten bestätigen, daß sich beide Krankheitsbilder durch eine Ödembildung auszeichnen, wiesen diesbezüglich jedoch keine Signifikanz nach [Fischer et al., 1994, Rieber et al., 1997].

Hinsichtlich der Signalintensität im T2-Scan konnten wir bei 26,3 % der Mastitiden und keinem der inflammatorischen Karzinome ein hyperintenses Signalverhalten nachweisen (Tabelle 5.34). Rieber und Mitarbeiter beschrieben eine Signalanhebung in der Mehrzahl der untersuchten Mastitiden (91 %) wie auch der inflammatorischen Karzinome (90 %). Auch das Merkmal Kutisverdickung wurde von beiden Krankheitsbildern gleich häufig ausgebildet [Rieber et al., 1997]. In der vorliegenden Studie wiesen im Gegensatz dazu Mastitiden signifikant seltener (15,8 %) als inflammatorische Karzinome (77,8 %) eine Hautverdickung auf.

Sowohl Fischer als auch Rieber berichteten von einer ausgeprägten Kontrastmittelanreicherung (T1-w) der gesamten Brust bei beiden Krankheitsbildern, die aber in Einzelfällen auch ausbleiben kann [Fischer et al., 1994, Rieber et al., 1997]. So beschrieb die Arbeitsgruppe Rieber eine starke Kontrastmittelaufnahme von über 100 % innerhalb der ersten Minute bei 55 % der Mastitiden und bei 90 % der inflammatorischen Karzinome. Daher wurde vermutet, daß die Kontrastmittelkinetik das einzige potentielle Kriterium darstellt, welches die Differenzierung beider Krankheitsbilder erlaubt [Rieber et al., 1997]. Fischer und Mitarbeiter waren dagegen der Meinung, daß auch die Kontrastmittelkinetik wegen fehlender signifikanter Korrelation keine sichere Differenzierung zuläßt [Fischer et al., 1994]. Im eigenen Patientengut konnte ein Wash-in-Effekt bei 52,6 % der Mastitiden und bei 88,9 % der inflammatorischen Karzinome beobachtet werden. Es zeigt sich, daß ein Wash-out-Effekt hinweisend auf ein inflammatorisches Karzinom ist, bei vorhandenem Plateau-Phänomen eine Mastitis jedoch nicht ausgeschlossen werden kann.

Sieben Patientinnen mit inflammatorischem Karzinom zeigten vergrößerte Lymphknoten in der ipsilateralen Axillarregion. Dem gegenüber ließ nur ein Mastitis-Fall vergrößerte Lymphknoten erkennen. Der Zusatzbefund Hook-sign fand sich signifikant häufiger bei inflammatorischen Karzinomen (77,8 %) als bei Mastitiden (31,6 %). Das Root-sign ließ sich bei 77,8 % der inflammatorischen Karzinome und nur bei 42,1 % der Mastitiden abbilden.

In der Zusammenschau der Merkmalskombinationen ergaben sich aussagekräftige Diskrepanzen zwischen beiden Entitäten. So läßt die Merkmalskombination „hypointens im T2-Bild, Ödem, Wash-out-Effekt, vergrößerte Lymphknoten oder Kutisverdickung“ in hohem Maße an ein inflammatorisches Karzinom denken. Letztendlich konnten die Er-

gebnisse von Fischer und Rieber [Fischer et al., 1994, Rieber et al., 1997] nicht bestätigt werden.

6.10 Charakteristika der sezernierenden Mamille in der T2-Wichtung

Eine Mamillensekretion kann verschiedene Ursachen haben, zumeist ist sie jedoch auf eine benigne Ätiologie zurückzuführen [Dinkel et al., 2000]. Neben der Galaktographie und dem Ultraschall gewinnt die MR-Mammographie in der diagnostischen Bildgebung von Veränderungen der Mamillen und des Milchgangsystems zunehmend an Bedeutung. Dabei ermöglicht insbesondere die T2-gewichtete Aufnahme durch die signalreiche Darstellung wasserhaltiger oder ödematöser Strukturen eine sensitive Erfassung nicht nur zystischer Veränderungen sondern auch erweiterter, flüssigkeitsgefüllter Gänge.

Die Untersuchungstechnik erlaubt weiterhin die Detektion von Blutungen und Blutabbauprodukten.

Flüssigkeitsgefüllte Gänge stellen sich im T2-gewichteten Bild in der Regel hyperintens dar. Ihr Verlauf läßt sich häufig auf mehreren benachbarten Schichten nachvollziehen. Durch ihren tubulären Charakter grenzen sich Milchgänge von ödematösen und zystischen Veränderungen ab. Dennoch kann es Schwierigkeiten bereiten, in einer ödematösen Brust gestaute Drüsengänge zu differenzieren.

Je nach Alter und Zusammensetzung der Flüssigkeit können unterschiedliche Signalintensitäten beobachtet werden. Insbesondere Blut erscheint in Abhängigkeit vom biologischen Alter und den damit verbundenen Abbauprodukten sehr variabel [Keßler et al., 1995]. Das hyperintense Signal im T2-gewichteten Scan, das aufgrund des hohen Flüssigkeitsgehalts kennzeichnend für eine frische Blutung ist, kann später nicht mehr beobachtet werden. Liegt eine Blutung länger zurück, erscheint diese meist signalarm, da nicht resorbierte eisenhaltige (ferromagnetische) Komponenten eine deutliche Verkürzung der T2-Relaxationszeit verursachen [Keßler et al., 1995]. Das wasserlösliche Ferritin spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Es reduziert neben der T1- auch die T2-Relaxationszeit. Hämosiderin, ein Abbauprodukt von Ferritin, ist wasserunlöslich und verkürzt die T2-Relaxationszeit stärker als Ferritin [Vymazal et al., 2000].

Die Evaluierung bildmorphologischer Charakteristika, beispielsweise von Duktusektasien, bei Patientinnen mit Mamillensekretion stand bereits bei vorangegangenen Studien im

Mittelpunkt der Untersuchung [Zulfiqar et al., 1996, Dinkel et al., 2000]. Während die Arbeitsgruppe Zulfiqar mittels Duktographie bei 44,4 % der Patientinnen mit Mamillensekretion Gangerweiterungen feststellen konnte, fanden Dinkel und Kollegen galaktographisch nur bei 22,4 % der Frauen auffällige Duktusektasien [Zulfiqar et al., 1996, Dinkel et al., 2000]. Hild und Mitarbeiter ermittelten sonographisch Gangerweiterungen bei 74,3 % der Patientinnen mit Mamillensekretion, dagegen mittels Galaktographie nur bei 54,3 % im gleichen Patientengut [Hild et al., 1998]. Aufgrund dieser Daten erwarteten wir im MR-mammographischen Bild apparente Gangerweiterungen sowie Veränderungen der Mamille bezüglich der Signalintensität.

Tatsächlich stellten sich bei 72,1 % der Frauen, die durch eine Mamillensekretion auffällig geworden waren, MR-mammographisch Gangerweiterungen dar. Bei Frauen mit seröser Sekretion konnten Duktusektasien deutlich häufiger (93,3 %) beobachtet werden als bei denen mit blutiger Sekretion (60,7 %). Diskrepanzen der verschiedenen Studien in der Detektion von Duktusektasien sind zurückzuführen auf die problematische Abgrenzung der Gangerweiterungen in ödematösen Arealen. Diese können zu vergleichsweise höheren Werten führen.

39,5 % der Frauen zeigten Asymmetrien in der Signalintensität der Mamillen. Es fiel auf, daß blutig sezernierende Mamillen zu 32,1 % hyperintens, jene mit seröser Sekretion zu 40,0 % signalreich waren (Tabelle 5.35). Dennoch konnte hinsichtlich der Mamillensekretion weder mit dem Auftreten von Duktusektasien noch mit der erhöhten Signalintensität der Mamillen eine signifikante Korrelation ermittelt werden. Die Vermutung liegt nahe, daß Gangerweiterungen mit Blutabbauprodukten durch ihre hypointense Signalcharakteristik häufiger übersehen werden als seröse Sekretansammlungen. Weiterhin ist die Zeitspanne zwischen der ersten klinischen Manifestation (der Sekretion) und der MR-Untersuchung zu bedenken. In der Regel findet diese Untersuchung wegen der begrenzten Verfügbarkeit eine oder mehrere Wochen nach Erstvorstellung bzw. Anwendung einer anderen bildgebenden Methode statt. So haben viele Patientinnen zum Zeitpunkt der MR-Mammographie keine Sekretion mehr. Auch die Tatsache, daß nicht bei allen Patientinnen Duktusektasien gefunden wurden, ist wahrscheinlich auf die oft bereits abgeklungene Sekretion bei in mittelfristigen Intervallen durchgeführter MR-Mammographie zurückzuführen. Letztlich konnten wir die Daten von Dinkel und Zulfiqar bestätigen [Zulfiqar et al., 1996, Dinkel et al., 2000].

6.11 Methodische Limitationen dieser Arbeit

Obwohl in der vorliegenden Studie eine sehr große Anzahl von MR-Untersuchungen bei krankhaften Veränderungen der Brust einbezogen wurde und die vollständige histologische Korrelation eine verlässliche Grundlage für die valide Evaluierung darstellt, müssen wir einige methodische Limitationen einräumen.

Beobachtungsgegenstand waren MR-mammographisch anreichernde Herdbefunde. Es wurden 694 Patientinnen mit 793 histologisch verifizierten Herden untersucht, wobei teilweise mehrere Befunde bei einer Patientin beschrieben wurden. Da das Gewebe zweier Tumoren derselben Frau zwar aus unterschiedlichen Zellklonen entstanden sein kann, sich aber aufgrund der genetisch identischen Herkunft biologisch und möglicherweise auch MR-tomographisch ähnlicher verhält als das Tumorgewebe verschiedener Frauen, ist theoretisch ein Einfluß auf die Ergebnisse und die Statistik möglich, jedoch praktisch unwahrscheinlich.

Eine weitere potentielle Fehlermöglichkeit besteht darin, daß eine visuelle Auswertungstechnik angewandt wurde. Dabei könnte es (beispielsweise aufgrund inoptimaler Fensterung der Hardcopies) zu einer erschwerten Differenzierbarkeit geringer Signalintensitätsunterschiede gekommen sein. Im Rahmen einer früheren Arbeit in der ein Teil unseres Patientengutes semiquantitativ computergestützt ausgewertet wurde, zeigten sich jedoch vergleichbare Ergebnisse in der dynamischen Studie [Lemberg et al., 2000].

Die MR-mammographische Untersuchung dauerte zirka 25 Minuten - eine Zeitdauer, die die Patientin möglichst bewegungsarm auf dem Bauch liegen mußte. Nicht nur die Unbequemlichkeit, die vom medizinischen Personal auf ein Minimum reduziert wurde, sondern auch andere Umstände, wie aufkommende Platzangst, konnten zum Abbruch der Messung führen.

Da die dynamische Kontrastmittelstudie bei der Befundung den größten Stellenwert einnahm, stand sie in unserem Institut am Anfang der Messung. Im Gegensatz zu Meßprotokollen einiger anderer Einrichtungen wird bei dem dieser Studie zugrunde liegenden Untersuchungsang die T2-gewichtete Aufnahme nach den dynamischen T1-Studien durchgeführt. Ein Effekt des Kontrastmittels auf die Signalcharakteristik des T2-Bildes ist durch die Verkürzung der Relaxationszeit und den konsekutiven Signalabfall (um bis zu 30 %) möglich [Wielopolski et al., 2001]. Durch die im Vergleich zu anderen Studien lange Repetitionszeit (4000 ms) ist ein Einfluß des applizierten Gadolinium-DTPA (0,1 mmol/kg) trotz geringer Dosen wahrscheinlich vorhanden.

Die dieser Studie zugrunde liegende Schichtdicke von 4 mm stellt ein Limit in der räumlichen Auflösung von kleinen Karzinomen dar. Befunde unter 4 mm, die im Grenzbereich zweier Schichten lokalisiert sind, lassen sich nicht bzw. nicht optimal abbilden und können sich somit dem Nachweis entziehen.

Ein weiteres potentiell Problem stellt die angewandte 2-dimensionale Aquisitionstechnik dar, da bei Verzicht auf eine 3-dimensionale Datenerfassung kleine Karzinome übersehen werden könnten. Dieser Nachteil wird bei der heute noch relativ langen Meßzeit von 3-dimensionalen Sequenzen zugunsten der Vorteile einer höheren zeitlichen Auflösung der 2-dimensionalen Technik in Kauf genommen.

Im Allgemeinen kann die Variationsmöglichkeit zahlreicher meß- und aufnahmetechnischer Faktoren die Detektion und Differentialdiagnose stark beeinflussen. Das große Spektrum der Untersuchungsprotokolle weltweit hat zu teilweise erheblich diskrepanten Studienergebnissen geführt. Bis heute ist die Einführung und Etablierung internationaler Standards Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen.

Alle MR-mammographischen Befunde wurden in dieser Studie mit histopathologischen Ergebnissen korreliert. Die Übereinstimmung der Lokalisationen von beschriebenen und entnommenen Herden ist eine Voraussetzung für valide Aussagen. Bei stanzbioptisch gesicherter Verifizierung kann es durch Fehlbiopsie (sampling-error) oder durch die histologische Unterschätzung des Befundes (underestimation) zu einer Fehlerquote von zirka 1,4 % kommen [Arisio et al., 1998]. Allerdings war der Anteil von stanzbioptisch entnommenen Herden in unserem Patientengut äußerst gering (3,6 %), so daß der Einfluß auf das Gesamtergebnis als vernachlässigbar klein angenommen werden kann.

Es gelangten überwiegend präoperative (respektive wenige präbiopsische) Aufnahmen zur Auswertung, so daß sich die Ergebnisse nicht kritiklos auf ein unselektiertes Patientengut übertragen lassen. Im Vergleich zu einem Screening-Kollektiv weist eine derartig selektierte Patientenpopulation einen hohen Anteil an Mammakarzinomen auf. Stomper vertrat die Auffassung, daß durch die ungleichen Selektionskriterien verschiedener Studien die Sensitivität und Spezifität durch die unterschiedlichen Prävalenzen von in situ Karzinomen und invasiven Karzinomen nur begrenzt vergleichbar sind [Stomper et al., 1987]. So wurde am Beispiel der Röntgen-Mammographie eine Sensitivität von 90 % bis 93 % in einer Screeningpopulation erreicht, während dieser Parameter bei symptomatischen Patientinnen zwischen 81 % und 96 % lag [Holland et al., 1983].

Ungeachtet der methodischen Limitationen ist es möglich, anhand der vorgelegten Daten wichtige und zuverlässige Schlußfolgerungen für Brusterkrankungen zu ziehen.

6.12 Schlußfolgerung

Aufgrund unserer Studie läßt sich feststellen, daß die T2-Wichtung eine wertvolle Ergänzung der dynamischen Technik der MR-Mammographie darstellt. Betrachtet man ausschließlich die Signalintensität in der T2-Wichtung, so kann bei signalreichem Erscheinungsbild ein invasiver maligner Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die von uns evaluierten Tumorausläufer Hook- und Root-sign oder die verschiedenen Ödemformationen lassen, allein betrachtet, trotz der statistischen Signifikanzen keine hinreichende differentialdiagnostische Aussage zu. In der Zusammenschau aller MR-Befunde bringt jedoch die Berücksichtigung dieser Charakteristika neben den etablierten Kriterien einen Zugewinn an diagnostischer Sicherheit. So weisen ein präpektoriales Ödem oder das Hook-sign dringend auf einen malignen Befund hin. Gerade die MR-morphologisch nachweisbaren Tumorausläufer sollten Ziel weiterer prospektiver Studien sein, da die Ergebnisse unserer Arbeit auf einen prognostisch wichtigen Zusammenhang hindeuten. Erwähnenswert ist hier insbesondere die Korrelation mit dem Lymphknotenstatus. Auch das perifokale Ödem liefert prognostisch wichtige Hinweise. So fand sich dieses Merkmal vor allem bei gering differenzierten, ausgedehnten Karzinombefunden. In der Differentialdiagnose einzelner, sich im MR-Mammogramm ähnlich darstellender Entitäten (inflammatorisches Karzinom/Mastitis) wurde deutlich, daß Merkmalskombinationen wie Ödem, Hook-sign, Lymphknotenvergrößerungen und Kutisverdickung, aufgrund signifikanter Differenzen auf ein inflammatorisches Karzinom hinweisen.

Neben der Dignitätsbeurteilung läßt die T2-Wichtung Aussagen zur Wirkung der Hormonersatztherapie zu. Die dadurch verursachte bilaterale diffuse Signalanhebung ist vom tumorassoziierten (unilateralen perifokalen) Ödem zu unterscheiden. Bei Patientinnen mit HRT fand sich signifikant häufiger ein bilaterales diffuses Ödem. Die Hormonersatztherapie führt darüber hinaus zu einer Verschlechterung der Beurteilbarkeit, da fokale Veränderungen nicht mehr eindeutig abgrenzbar sind.

Durch die sensitive Darstellung von flüssigkeitsreichen Arealen erlaubt diese Wichtung weiterhin die Beurteilung gestauter Gänge. Vor allem bei Frauen mit sezernierender Mamille fanden sich im T2-Bild neben Duktusektasien auch Asymmetrien in der Signalintensität der Mamillen.

Die Studie zeigt jedoch auch, daß die additive Evaluierung der T2-gewichteten Bilder auf dem Gebiet der falsch negativen Befunde keinen Vorteil gegenüber der dynamischen T1-Studie erreicht. Jedes der 16 invasiven und sieben nicht-invasiven falsch negativ bewerteten

Karzinome wies sowohl in der T1-Wichtung als auch in der T2-Wichtung malignomtypische Merkmale seltener auf als richtig positive Befunde. Diese Tatsache deutet auf abweichende biologische Eigenschaften dieser Herde hin. Analog dazu zeigten falsch positive Befunde im Vergleich zu richtig negativ diagnostizierten häufiger malignomsuspekte Charakteristika. Prospektive Studien sind notwendig, um die Tauglichkeit der Zusatzkriterien in der klinischen Routine zu evaluieren.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die T2-gewichtete Sequenz zusätzliche wichtige Informationen zu den morphologischen und kinetischen Charakteristika der T1-Wichtung liefert und einen bedeutenden Einfluß auf die Differentialdiagnose - insbesondere bei in der T1-Wichtung uneindeutigen Befunden - haben kann, jedoch keinen Ersatz für letztere darstellt.

Literaturverzeichnis

- [Abraham et al., 1996] Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, Grant MD, Hampe DW, Savino DA and Harms SE (1996) Evaluation of neo-adjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 78(1):91-100.
- [Andersson et al., 1988] Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J and Sigfusson B (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 297(6654):943-948.
- [Arisio et al., 1998] Arisio R, Cuccorese C, Accinelli G, Mano MP, Bordon R and Fessia L (1998) Role of fine-needle aspiration biopsy in breast lesions: analysis of a series of 4,110 cases. *Diagn Cytopathol* 18(6):462-467.
- [Bader et al., 2002] Bader AA, Tio J, Petru E, Bühner M, Pfahlberg A, Volkholz H and Tulusan AH (2002) T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat* 76(1):11-17.
- [Bässler, 1997] Bässler R: Mamma. In: Remmele W (Hrsg.): Pathologie. Springer. Berlin Heidelberg New York, Bd 4, (1997), S. 135-365.
- [Batzler et al., 2002] Batzler WU, Bertz J, Eisinger B, Hentschel S, Husmann G, Kieschke J, Lehnert M, Oberhausen R, Schmidtmann I und Schneider D: Weibliche Brustdrüse. In: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.): Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, (2002), S. 9-51.
- [Bick, 2000] Bick U (2000) Typische und ungewöhnliche Befunde in der MR-Mammographie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172(5):415-428.
- [Bloch, 1946] Bloch F (1946) Nuclear induction. *Phys Rev* 69:127-136.
- [Boné et al., 1996] Boné B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L and Veress B (1996) Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol* 37(2):208-213.

- [Brown et al., 1995] Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Guidi AJ, Dvorak HF, Senger DR, Connolly JL and Schnitt SJ (1995) Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 26(1):86-91.
- [Buadu et al., 1996] Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S and Ohno S (1996) Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 200(3):639-649.
- [Carlomagno et al., 1995] Carlomagno C, Perrone F, Lauria R, de Laurentiis M, Gallo C, Morabito A, Pettinato G, Panico L, Bellelli T, Apicella A, Petrella G, Bianco AR and de Placido S (1995) Prognostic significance of necrosis, elastosis, fibrosis and inflammatory cell reaction in operable breast cancer. *Oncology* 52(4):272-277.
- [Chan et al., 2002] Chan KC, Knox WF, Gee JM, Morris J, Nicholson RI, Potten CS and Bundred NJ (2002) Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition on epithelial proliferation in normal and premalignant breast. *Cancer Res* 62(1):122-128.
- [Damadian, 1971] Damadian R (1971) Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171(976):1151-1153.
- [van Dijke et al., 1996] Dijke van CF, Brasch RC, Roberts TP, Weidner N, Mathur A, Shames DM, Mann JS, Demsar F, Lang P and Schwickert HC (1996) Mammary carcinoma model: correlation of macromolecular contrast-enhanced MR imaging characterizations of tumor microvasculature and histologic capillary density. *Radiology* 198(3):813-818.
- [Dinkel et al., 2000] Dinkel HP, Trusen A, Gassel AM, Rominger M, Lourens S, Muller T and Tschammler A (2000) Predictive value of galactographic patterns for benign and malignant neoplasms of the breast in patients with nipple discharge. *Br J Radiol* 73(871):706-714.
- [Dvorak, 1986] Dvorak HF (1986) Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 315(26):1650-1659.

- [Dvorak et al., 1981] Dvorak HF, Dickersin GR, Dvorak AM, Manseau EJ and Pyne K (1981) Human breast carcinoma: fibrin depositas and desmoplasia. Inflammatory cell type and distribution. Microvasculature and infarction. J Natl Cancer Inst 67(2):335-345.
- [Evans et al., 1994] Evans A, Pinder S, Wilson R, Sibbering M, Poller D, Elston C and Ellis I (1994) Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 162(6):1307-1311.
- [Fischer et al., 1999] Fischer U, Kopka L and Grabbe E (1999) Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 213(3):881-888.
- [Fischer et al., 1993] Fischer U, von Heyden D, Vosschenrich R, Vieweg I und Grabbe E (1993) Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 158(4):287-292.
- [Fischer et al., 1994] Fischer U, Vosschenrich R, von Heyden D, Knipper H, Oestmann JW und Grabbe E (1994) Entzündliche Veränderungen der Mamma - Indikationen zur MR-Mammographie? Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 161(4):307-311.
- [Fisher & Paulson, 1978] Fisher ER and Paulson JD (1978) Karyotypic abnormalities in precursor lesions of human cancer of the breast. Am J Clin Pathol 69(3):284-288.
- [Folkman et al., 1989] Folkman J, Watson K, Ingber D and Hanahan D (1989) Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature 339(6219):58-61.
- [Fowler et al., 1990] Fowler PA, Casey CE, Cameron GG, Foster MA and Knight CH (1990) Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. Br Obstet Gynaecol 97(7):595-602.
- [Gilles et al., 1996] Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretire JM, Tardivon AA, Le Gal M, Vanel D, Neuenschwander S and Arriagada R (1996) Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. J Comput Assist Tomogr 20(1):9-14.

- [Glöckner et al., 2001] Glöckner S, Lehmann U, Wilke N, Kleeberger W, Länger F and Kreipe H (2001) Amplification of growth regulatory genes in intraductal breast cancer is associated with higher nuclear grade but not with the progression to invasiveness. *Lab Invest* 81(4):565-571.
- [Harms, 1998] Harms SE (1998): Integration of breast magnetic resonance imaging with breast cancer treatment. *Top Magn Reson Imaging* 9(2):79-91.
- [Harms et al., 1993] Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA and Wells RV (1993) MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 187(2):493-501.
- [Helbich, 2000] Helbich TH (2000) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Eur J Radiol* 34(3):208-219.
- [Heywang et al., 1985] Heywang SH, Frenzl G, Edmaier M, Eiermann M, Bassermann R und Krischke I (1985) Kernspintomographie in der Mammadiagnostik. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfah* 143(2):207-212.
- [Heywang-Köbrunner et al., 1989] Heywang-Köbrunner SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W and Permanetter W (1989) MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 171(1):95-103.
- [Hild et al., 1998] Hild F, Duda VF, Albert U and Schulz KD (1998) Ductal orientated sonography improves the diagnosis of pathological nipple discharge of the female breast compared with galactography. *Eur J Cancer Prev* 7 (suppl 1):57-62.
- [Hochman et al., 1997] Hochman MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA and White LN (1997) Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology* 204(1):123-129.
- [Holland et al., 1983] Holland R, Hendriks JHCL and Mravunac M (1983) Mammographically occult breast cancer. *Cancer* 52(10):1810-1819.
- [Huber et al., 2002] Huber J, Birkhäuser M, Metka M, Druckmann R, Rohr U, Winkler T und Schindler AE (2002) „Internationales Menopause-Forum Tuohilampi“ Projekt-Gruppe „WHI-Studie“: Außerordentliche Sitzung - Wien, 27./28. 07. 2002.

- [Iacobuzio-Donahue et al., 2002] Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, Hempen PM, Jones J and Kern SE (2002) The desmoplastic response to infiltrating breast carcinoma: gene expression at the site of primary invasion and implications for comparisons between tumor types. *Cancer Res* 62(18):5351-5357.
- [Isomoto et al., 2000] Isomoto I, Koshiishi T, Okimoto T, Okada H, Uetani M and Hayashi K (2000) Gradually enhancing breast cancer on dynamic MRI. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 60(9):514-519.
- [Jimenez et al., 2001] Jimenez RE, Wallis T and Visscher DW (2001) Centrally necrotizing carcinomas of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 25(3):331-337.
- [Jing et al., 1999] Jing X, Kakudo K, Murakami M, Nakamura Y, Nakamura M, Yokoi T, Yang Q, Oura S and Sakurai T (1999) Intraductal spread of invasive breast carcinoma has a positive correlation with c-erb B-2 overexpression and vascular invasion. *Cancer* 86(3):439-448.
- [Kaiser, 1989] Kaiser WA (1989) Magnetresonanztomographie der Mamma. Erfahrungen nach 253 Untersuchungen. *Dtsch Med Wochenschr* 114(36):1351-1357.
- [Kaiser, 1993] Kaiser WA (1993) MR-Mammographie. *Radiologe* 33(5):292-299.
- [Kaiser, 1994] Kaiser WA (1994) False-positive results in dynamic MR mammography. Causes, frequency, and methods to avoid. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2(4):539-555.
- [Kaiser & Kess, 1989] Kaiser WA und Kess H (1989) Prototyp-Doppelspule für die Mamma-MR-Messung. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 151(1):103-105.
- [Kaiser & Zeitler, 1989] Kaiser WA and Zeitler E (1989) MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 170(3 Pt 1):681-686.
- [Kawashima et al., 2000] Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, Higuchi K, Kimura M, Koida T, Yanagita Y and Sugihara S (2002) MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 179(1):179-183.

- [Keßler et al., 1995] Keßler M, Milz P, Sittke H und Reiser M (1995) Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms. *Bildgebung* 62(3):160-172.
- [Kuhl, 2000] Kuhl CK (2000) MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 10(1):46-58.
- [Kuhl et al., 1995] Kuhl CK, Sommer T, Gieseke J und Schild HH (1995) Fokale und diffuse Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie gesunder Probandinnen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 163(3):219-224.
- [Kuhl et al., 1999] Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E and Schild HH (1999) Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 9(2):187-196.
- [Kushwaha et al., 1999] Kushwaha AC, Whitman GJ and Williamson JD (1999) Radiologic-pathologic conference of the University of Texas M.D. Cancer Center. Mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 173(2):290.
- [Lamb et al., 2000] Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ and Wells CA (2000) Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 55(1):40-44.
- [Lemberg et al., 2000] Lemberg I, Wurdinger S, Kühne-Heid R and Kaiser WA (2000) Diagnostic criteria of breast cancers in MR mammography. Second International Congress on MR Mammography, 21- 23 September 2000, Jena, Germany.
- [Mansfield et al., 1979] Mansfield P, Morris PG and Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM and Blamey RW (1979) Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Brit J Radiol* 52(615):242-243.
- [McDivitt et al., 1992] McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL and Gersell D (1992) Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 69(6):1408-1414.
- [Morris, 2002] Morris EA (2002) Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 40(3):443-466.
- [Müller-Schimpfle et al., 1997a] Müller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K and Claussen CD (1997a) Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 203(1):145-149.

- [Müller-Schimpfle et al., 1997b] Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F and Claussen CD (1997b) Do mammography, sonography and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am J Roentgenol* 168(5):1323-1329.
- [Müller-Schimpfle et al., 2000] Müller-Schimpfle M, Noack F, Oettling G, Haug G, Kienzler D, Geppert M, Dietz K und Claussen CD (2000) Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172(11):894-900.
- [Mussurakis et al., 1995] Mussurakis S, Buckley DL, Bowsley SJ, Carleton PJ, Fox JN, Turnbull LW and Horsman A (1995) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast combined with pharmacokinetic analysis of Gadolinium-DTPA uptake in the diagnosis of local recurrence of early stage breast carcinoma. *Invest Radiol* 30(11):650-662.
- [Nyström et al., 2002] Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B and Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359(9310):909-919.
- [Nyström et al., 1993] Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabr L and Larsson LG (1993) Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 341(8851):973-978.
- [Olsen & Gotzsche, 2001] Olsen O and Gotzsche PC (2001) Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 358(9290):1340-1342.
- [Orel et al., 1994] Orel SG, Schnall MD, Li Volsi VA and Troupin RH (1994) Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 190(2):485-493.
- [Pai et al., 1999] Pai MR, Pai KN, Rao RV, Naik R, Shankarnarayana and Baliga P (1999) Connective tissue stromal changes in tumours and tumour-like lesions of the breast. *Indian J Pathol Microbiol* 42(3):327-32.
- [Parkin et al., 1984] Parkin DM, Stjernsward J and Muir CS (1984) Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ* 62(2):163-182.

- [Pearlman, 1976] Pearlman AW (1976) Breast cancer - influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation: a study based on mastectomy scar recurrences. *Cancer* 38(4):1826-1833.
- [Piccoli, 1994] Piccoli CW (1994) The specificity of contrast-enhanced breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2(4):557-571.
- [Purcel, 1946] Purcel E (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69:37-43.
- [Rieber et al., 1997] Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H and Brambs HJ (1997) MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 21(1):128-132.
- [Ross et al., 1982] Ross RJ, Thompson JS, Kim K and Bailey RA (1982) Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology* 143(1):195-205.
- [Rossouw et al., 2002] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM and Ockene J (2002) Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288(3):321-333.
- [Schleicher & Ammon, 1998] Schleicher UM and Ammon J (1998) Mode of breast cancer detection: a study from the German part of the Maas-Rhine-EUREGIO. *Eur J Cancer Prev* 7 (suppl 1):41-46.
- [Schnack et al., 2002] Schnack NB, Rank F, Engelholm LH, Holm A, Dano K and Behrendt N (2002) Urokinase receptor-associated protein (uPARAP) is expressed in connection with malignant as well as benign lesions of the human breast and occurs in specific populations of stromal cells. *Int J Cancer* 98(5):656-664.
- [Schulz-Wendtland, 2002] Schulz-Wendtland R (2002) Novel data on mammography: invitation to organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Strahlenther Onkol* 178(1):52.

- [Schulz-Wendtland et al., 1997] Schulz-Wendtland R, Kramer S, Doinghaus K, Sabel M, Lang N und Bautz W (1997) Significance of roentgen mammography for breast carcinoma screening. *Rontgenpraxis* 50(5):103-9.
- [Senger et al., 1990] Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J and Dvorak HF (1990) Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 50(6):1774-1778.
- [Shapiro et al., 1982] Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L and Roeser R (1982) Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 69(2):349-355.
- [Shukla et al., 1979] Shukla HS, Hughes LE, Gravelle IH and Satir A (1979) The significance of mammary skin edema in noninflammatory breast cancer. *Ann Surg* 189(1):53-57.
- [Stelling, 1995] Stelling CB (1995) MR imaging of the breast for cancer evaluation. Current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 33(6):1187-1204.
- [Stomper et al., 1987] Stomper PC, Recht A, Berenberg Al, Jochelson MS and Harris JR (1987) Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am J Roentgenol* 148(1):39-43.
- [Tardivon et al., 2002] Tardivon AA, Guinebretire JM, Dromain C and Vanel D (2002) Imaging and management of nonpalpable lesions of the breast. *Eur J Radiol* 42(1):2-9.
- [Thurfjell et al., 2002] Thurfjell MG, Lindgren A and Thurfjell E (2002) Nonpalpable breast cancer: mammographic appearance as predictor of histologic type. *Radiology* 222(1):165-170.
- [Tsuda, 1998] Tsuda H (1998) Histopathological and molecular biological prognostic indicators of breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 25(13):2043-2048.
- [Viehweg et al., 1998] Viehweg P, Paprosch I, Strassinopoulou M and Heywang-Köbrunner SH (1998) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: interpretation guidelines. *Top Magn Reson Imaging* 9(1):17- 43.
- [Vymazal et al., 2000] Vymazal J, Urgosik D and Bulte JW (2000) Differentiation between hemosiderin- and ferritin-bound brain iron using nuclear magnetic resonance and magnetic resonance imaging. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 46(4):835-842.

- [Walker, 2001] Walker RA (2001) The complexities of breast cancer desmoplasia. *Breast Cancer Res* 3(3):143-145.
- [Weinmann et al., 1984] Weinmann HJ, Laniado M and Mützel W (1984) Pharmacokinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 16(2):167-172.
- [Westerhof et al., 1998] Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD and Oestmann JW (1998) MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? *Radiology* 207(3):675-681.
- [Wielopolski et al., 2001] Wielopolski P, Schraa B und Oudkerk M: Gd-DTPA-empfindliche Pulssequenzen. In: Hosten N, Lemke JA, Felix R, Heshiki A, Hricak H und Chang KH (Hrsg.): *Monographie Gadolinium-DTPA Magnevist*. Blackwell Wissenschaft. Berlin Wien, 4. Aufl., (2001), S. 13-26.
- [Zulfiqar et al., 1996] Zulfiqar MA, Nair S, Lily M, Norizan MA and Samad SA (1996) The role of ductography in patients with nipple discharge. *Med J Malaysia* 51(4):457-461.

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser für die Überlassung des Themas sowie sein stetiges Interesse am Fortgang dieser Arbeit. Durch seine intensive Betreuung sowie seine wertvollen Ratschläge ließ sich manches Problem besser und schneller lösen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M.G. Freesmeyer. Trotz Beruf und Familie nahm er sich immer Zeit, mich mit fachlichem Rat und konstruktiver Kritik zu unterstützen. Sein außergewöhnliches Engagement und die hervorragende Betreuung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ferner möchte ich Herrn Dr. rer. nat. M. Horn für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Von Herzen danke ich meiner Familie für ihre fortwährende Ermutigung, ihr Vertrauen und ihre Liebe. Ohne ihre emotionale und auch finanzielle Unterstützung wäre so vieles nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Name: Anke Simon

Geburtsdatum: 30.08.1977

Geburtsort: Jena

Familienstand: verheiratet

1984 - 1987 Polytechnische Oberschule „Otto Grotewohl“ Jena

1987 - 1991 Polytechnische Oberschule „Emil Wölk“ Jena

1991 - 1996 Besuch des 6. Staatlichen Gymnasiums „Carl Zeiss“ Jena

1996 Abitur

1996 - 1998 Studium der Biologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

seit 1998 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität

2000 Ärztliche Vorprüfung

2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Jena, den 3. April 2004

Anke Simon

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. - Kaiser und Herr Dr. med. M.G. Freesmeyer, Frau Dr. med. S. Wurdinger, Frau Dr. med. C. Marx, Frau Dr. med. D. Fischer und Herr Dr. med. A. Malich,

mich weiterhin die Doktoranden Frau Kirsti Alkenbrecher, Herr Pascal Baltzer, Frau Gunilla Gust, Frau Aimée Herzog und Frau Vera Schlotzer bei der Erfassung und Tabellarisierung der Daten unterstützt haben,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 3. April 2004

Anke Simon